



東京女子医科大学学術リポジトリ
<https://twinkle.repo.nii.ac.jp>

医療機器のリスクマネジメントとしての安定供給に関する研究

著者名	小久保 明
発行年	2015-07
URL	http://hdl.handle.net/10470/31609

医療機器のリスクマネジメントとしての
安定供給に関する研究

Study on the Stable Supply
as a Risk Management of Medical Devices

2015 年 7 月

小久保 明

Akira KOKUBO

医療機器のリスクマネジメントとしての 安定供給に関する研究

Study on the Stable Supply as a Risk Management of Medical Devices

2015 年 7 月

東京女子医科大学大学院医学研究科
および
早稲田大学大学院先進理工学研究科
共同先端生命医科学専攻
先端治療機器臨床応用・開発評価研究

小久保 明

Akira KOKUBO

目次

目次	1
第 1 章 序論	5
1.1 本研究の目的	6
1.2 本研究の背景	6
1.2.1 医療機器をとりまく環境	6
1.2.2 医療レギュラトリーサイエンス	12
1.3 本研究の意義	15
1.3.1 日本における医療機器が抱える課題	15
1.3.2 安定供給に関する問題点	17
1.3.3 原材料に関する問題点	18
1.3.4 法規制に関する問題点	19
1.4 本論文の構成	20
第 2 章 リスクマネジメントの問題点	25
2.1 背景	26
2.1.1 品質管理システムとリスクマネジメント	26
2.1.2 多様化するリスクマネジメント	29
2.2 本章の目的	29
2.3 方法	30
2.3.1 日米欧の品質管理システムの比較方法	30
2.3.2 ISO14971 と ISO31000 との比較方法	30
2.4 結果	30

2.4.1	日米欧の品質管理システムの比較結果	3 0
2.4.2	ISO14971 と ISO31000 との比較結果	3 2
2.5	考察	3 5
2.5.1	リスクマネジメントの問題点	3 5
2.6	結語	3 9
第 3 章	滅菌袋の安定供給	4 1
3.1	背景	4 2
3.2	本章の目的	4 3
3.3	方法	4 3
3.3.1	各国の動向比較方法	4 3
3.3.2	リスク算定方法	4 4
3.3.3	各種パラメーターを用いたリスク算定方法	4 5
3.4	結果	4 9
3.4.1	各国の対応比較	4 9
3.4.2	リスク算定結果	5 2
3.4.3	リスクに影響するパラメーター	5 4
3.5	考察	5 6
3.5.1	リスク低減策	5 6
3.5.2	有用性と限界	5 7
3.6	結語	6 0
第 4 章	安定的な原材料調達	6 1
4.1	背景	6 2
4.2	本章の目的	6 3
4.3	方法	6 3

4.3.1	先行研究調査方法	6 4
4.3.2	フィールドワーク調査方法	6 4
4.4	結果	6 6
4.4.1	先行研究調査結果	6 6
4.4.2	フィールドワーク調査結果	7 3
4.5	考察	7 5
4.5.1	原材料調達の概略	7 5
4.5.2	原材料に関するリスク	7 7
4.5.3	原材料に関するリスクを避ける仕組み	7 8
4.6	結語	8 0
第 5 章	法規制が安定供給に与える影響	8 2
5.1	背景	8 3
5.2	本章の目的	8 3
5.3	方法	8 4
5.3.1	B S E 問題における日米欧の行政対応調査方法	8 4
5.3.2	B S E 問題が医療機器へ与えた影響調査方法	8 4
5.4	結果	8 5
5.4.1	B S E 問題における日米欧の行政対応調査	8 5
5.4.2	B S E 問題が医療機器へ与えた影響調査結果	8 8
5.5	考察	9 4
5.5.1	代替品の安定供給	9 4
5.6	結語	9 5
第 6 章	安定供給を阻害する原因	9 7
6.1	本章の目的	9 8

6.2 安定供給を阻害する要因	9 8
6.3 国と民間の取り組み	1 0 1
6.4 本研究の限界	1 0 4
6.5 結語	1 0 4
第 7 章 結論	1 0 6
7.1 本研究の成果	1 0 7
7.2 本研究の意義	1 0 9
7.3 今後の展望	1 1 0
参考文献	1 1 1
業績一覧	1 1 8
謝辞	

第 1 章

序論

1.1 本研究の目的

1.2 本研究の背景

1.2.1 医療機器をとりまく環境

1.2.2 医療レギュラトリーサイエンス

1.3 本研究の意義

1.3.1 日本における医療機器が抱える課題

1.3.2 安定供給に関する問題点

1.3.3 原材料に関する問題点

1.3.4 法規制に関する問題点

1.4 本論文の構成

1.1 本研究の目的

本研究では、医療機器のリスクマネジメントについて安定供給の視点より、3つの事例を取り上げ、医療機器に内在する課題を明らかにする。そして、医療機器の機能的な安全性に留まらず、サプライチェーンを含めた社会に対して医療を安定的に提供するといった安全性について、レギュラトリーサイエンスの観点により、問題点の解決のために必要な策を提案し、患者の医療の質が向上するようにあるべき姿に調整する重要性を示すことを目的とする。本研究は医療機器の安定供給におけるリスクマネジメントの方法論についてさらなる議論を導くものであり、そして医療機器の安定供給、ひいては医療安全に貢献することを期待する。

1.2 本研究の背景

1.2.1 医療機器をとりまく環境

平成24年に策定された“医療イノベーション5か年戦略”¹⁾では、『世界的に通用する製品を生み出す研究開発と開発した製品を市場に投入するための商業的取組等を積極的に実行する必要がある』と記されている。遡ること5年前に発表された“革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略”²⁾で目標として定めた『世界最高水準の医薬品・医療機器を国民に迅速に提供すること』から方向性は変わらないものの、輸出を前提とした成長戦略をさらに加速する意味では、より一層、医薬品・医療機器産業に関する経済的な期待は高まりつつある。

一方、医薬品・医療機器を取り巻く環境は大きく変わりつ

つある。その一つが新興国市場の拡大である。図 1.1 に世界の人口推移（1950 年～2013 年）を示す³⁾。

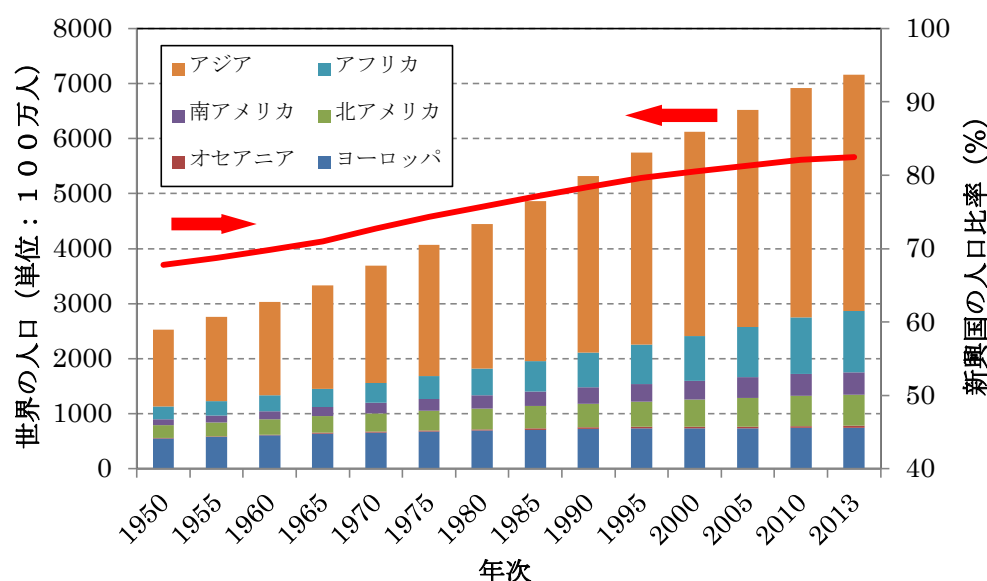


図 1.1 世界の人口推移（1950 年～2013 年）³⁾

新興国^{*1}の人口増加は留まることを知らず、2013 年には全人口の 8 割を超え、59 億人に達した。特に、アジアおよびアフリカ地域での増加率は高く、今後も毎年約 5000 万人の勢いで人口が増え続ける。よって、新興国における国内総生産 (Gross Domestic Product: GDP) も増加することは確実である。このことは新興国の富が増え、それに伴い、医療に関する費用も増加すると推測できる。また世界の人口増加に伴い、自動車産業、電機産業等のかつて日本が得意としていた産業規模も拡大することは自明であるが、すでに生産拠点の中心は新興国に移っており、かつ電子部品産業においては中国・台湾との製品開発競争において絶対的優位であるとは

^{*1} 本論文における新興国とは、世界を先進国と開発途上国に分類した場合での開発途上国を意味する。分類方法は "World Population Prospects" (<http://www.un.org/en/development/desa/population/>) に従っている。

言えないため、日本の GDP に与える影響は限定的である。しかし、2014 年における日本企業の収益性は過去最大級であり、短期的にはこれら産業への恩恵は計り知れない。一方、医療機器産業の市場規模は 2008 年に国内出荷金額 2.2 兆円を超えてから、ゆっくりではあるが拡大しており、2013 年には 2.6 兆円に達した（図 1.2 参照）⁴⁾。年率に換算すると、約 4% の成長を示している。そして、輸出を含めた出荷金額ではすでに 3 兆円を超えており、今後、新興国の人口高齢化に伴い、医療機器産業への期待は高まる一方である。しかし、自動車産業や電機産業と比較して市場規模は小さく、雇用確保としてのインパクトがどれほどあるかについては未知数である。

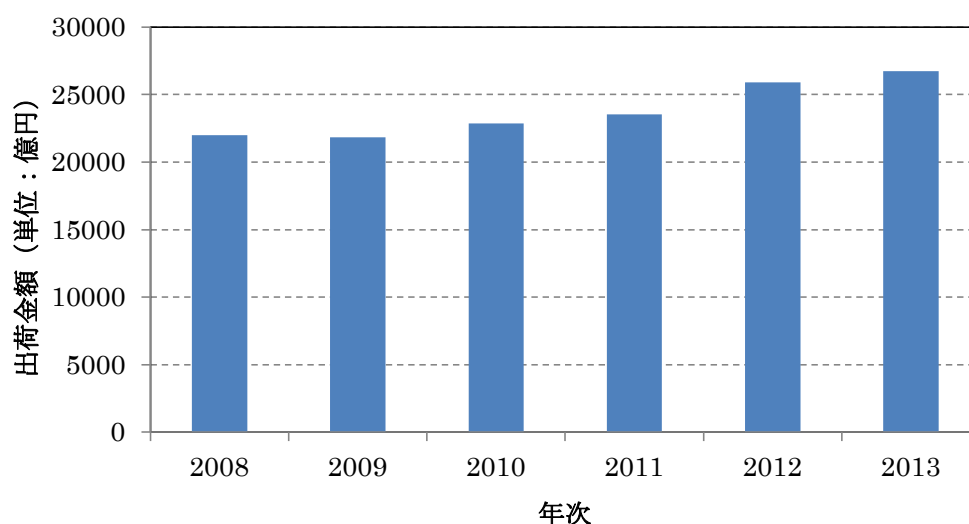


図 1.2 日本における医療機器の国内出荷金額 ⁴⁾

医療機器産業はこの 15 年間で薬剤放出ステントに代表される革新的医療機器が実用化されてはいるものの、医薬品産業の国内市場規模は 2011 年には 9 兆円を超えており ⁵⁾、そ

れと比較すると 1/3 以下の市場規模である。今後は特定保険医療材料の保険償還価格の抑制^{*2}や競合間での価格競争により、国内での成長は高くは見込めないが、営業利益率では医療機器産業はその他製造業と比較して優等生であり、安定した経営基盤があると言える（表 1.1 参照）^{6)・8)}。

表 1.1 国内大手医療機器メーカーの収益状況^{6)・8)}

企業名	売上高 (百万円)	営業利益 (百万円)	営業利益率 (%)
オリンパス (医療セグメント)	492,296	112,735	22.9
テルモ	467,359	65,288	14.0
ニプロ	300,752	12,289	4.7

注) 2014 年 3 月期

平成 25 年 11 月には薬事法が改正され、“医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律”となった。大きな改正点として、再生医療に関する法整備が整いつつあることや医療機器が医薬品とは別の章立てになったことなどが挙げられる。また、診断等に用いる単体プログラムも医療機器の対象となった。以前に増して、医療機器への期待が高まる中、前述の国内市場規模や年 4%程度の市場成長性、日本独自の国民皆保険制度を考慮すると国内での爆発的な市場拡大は見込めず、輸出を主軸にした成長戦略が期待

^{*2} 保険償還価格とは基準材料価格といい、構造、使用目的、医療上の効能及び効果等からみて類似していると認められる機能区分毎に定められる価格をいう。

されていることは明白である。しかし現状は、医療機器の輸入金額は平成 24 年度に 1.1 兆円を超え、今後も増加すると予想される。かつては治療系機器は海外勢が強く、診断系機器は日本が優位であると言われていたが、平成 24 年度は歯科用機器を除きすべての分野で輸入金額は増加しており、“医療イノベーション 5 か年戦略”の早期実行が期待されている。今後は日本版 NIH*3と呼ばれる日本医療研究開発機構など、海外への輸出に向けた組織の活躍が期待される。

このように、医療機器産業をとりまく環境は、政治的にも経済的にも追い風が吹いており、新たな医療機器を開発する上では千載一隅の機会が巡ってきている。しかし、製品開発の分野においては日本よりも欧米が主導権を握っており、その要因として、開発環境の整備が遅れているという意見もあるが、薬事法改正により法的な整備は一步前進し、例えば後発医療機器の承認（認証）申請から上市までの期間を短くする施策がとられている。施策の一つとして、高度管理医療機器についての承認（認証）基準の作成が挙げられ、後発医療機器の普及には一定の成果を出すと思われる。

承認（認証）基準は、医療機器の有効性を示す評価項目と安全性を示す評価項目に分類することができる。有効性については、その医療機器が如何に機能的であるかということを証明することが求められ、一方、安全性については過去の事例や類似製品で要求されている項目について、総括的に記述されている。安全性評価の中にはリスクマネジメントも含ま

*3 NIHとはアメリカ国立衛生研究所(National Institutes of Health)であり、自前で研究するだけでなく、様々な研究機関に助成することが特徴である。日本版 NIHは健康医療戦略推進法と独立行政法人日本医療研究開発機構法を根拠法として、安倍政権の成長戦略の目玉として平成 27 年に設立された。

れており、医療機器では ISO14971*4に基づき実施される。

ISO14971 の特徴は、リスクマネジメントの受益対象が患者であり、一般的なリスクマネジメントの受益対象が企業等の組織であるのとは異なっている。患者に対するリスクを最小化し、受容できるまでリスク低減措置をとるといった考え方については、患者視点に立った素晴らしいリスク評価プロセスである。しかし、ISO14971 と企業で多用されている ISO31000 などのその他のリスクマネジメントとの間に、結果としてのリスク低減に対する対応策が異なる事例が度々発生している。そして、最終的に患者への医療の質を低下させている可能性があるのではないかと仮説を立てた。

本論文では、結果として患者への医療の質を下げている事例を取り上げ、医療機器に対するリスクマネジメントについてあるべき姿を求めて再考の必要があるのではないかと考え、本研究をすすめる上での焦点とした。

*4 ISO14971 とは国際標準化機構 (International organization for Standardization) が出版した国際規格であり、Medical devices - Application of risk management to medical devices と呼ばれている。

1.2.2 医療レギュラトリーサイエンス

”医療イノベーション 5 か年戦略”では、『レギュラトリーサイエンスの考え方に基づき、アカデミアや医療現場との連携・コミュニケーションを強化する』と明文化された。そもそもレギュラトリーサイエンスとは何かという点について次のような議論がある。

日本における”レギュラトリーサイエンス”は、1987年に当時の国立衛生試験所副所長であった内山によって下記のように提唱された⁹⁾。

我々の身の回りの物質や現象について、その成因や機構、量的と質的な実態、及び有効性や有害性の影響を、よりの的確に知るための方法を編み出す科学であり、次いでその成果を用いてそれぞれを予測し、行政を通じて国民の健康に資する科学^{*5}

また1987年当時、別の雑誌にはこのようにも記述がある⁹⁾。

人間の『希望』をそのまま学問技術の駆動力とせず、それらを調整して正しい方向づけをする科学、別の言い方をすれば集団の人間生活の上で予め決めておくべき必要な種々のルールを作る科学

^{*5} 1987年には“水質汚濁研究”という雑誌に“Regulatory Scienceのすすめ”と題してレギュラトリーサイエンスの定義にふれている¹⁰⁾。その中では、“その成因や機構、量的と質的な実態、及び有効性や有害性の影響”を“その成因と実態と影響”と記述されている。

つまり、レギュラトリー（regulatory）という言葉の訳である、“調整”と“規制”の両方が包含された学問であり、既存のテクノロジーが国民の健康を害し、生活を蝕む結果となり得る周知の事実に対して発展が求められる学問領域ではないかと考えられる。また、別の論説の中で内山は、『研究レベルでは「評価科学」であり、実践面では「行政科学」であるといえる』と述べている¹¹⁾。これは研究レベルは科学者、実践レベルでは行政官が主体性を持つが、科学者が発表する論文、特許と同様に、行政官が公表するガイドラインや規制も科学性・妥当性について厳しい検証が行われるべきだと解釈できる。

海外における“regulatory science”については、齋尾らの論文¹²⁾に詳細な記述がある。それによると、“regulatory science”は1972年に米国の核物理学者 Alvin M. Weinberg が初めて用いた用語であるという説が多く^{13)・15)}、社会のニーズに対応した科学的営為としてのレギュラトリーサイエンスを推進・支援する視点があるという。そして“regulatory science”という言葉の原典としている“Science and trans-science”という論文¹⁶⁾では、科学に回答することが要求されるが、科学では回答することができない問題を扱う分野として“trans-science”という概念があるとのことである。表 1.2 に齋尾らの論文でまとめられた海外で使われた“regulatory science”を示す。

表 1.2 Various meanings of "regulatory science"*6,12)

使用した人、使用した年	意味
Weinberg, 1985	”科学的証明の水準への要求が、通常科学よりも少ない新しい科学分野としては定義したくない”と記載されているのみ。
Moghissi, 1985	入手可能な最善の科学的情報を評価した結果に基づいて科学技術に係る公的組織の判断を支援すること。
Rushefsky, 1986	特定の計画的な公共政策に関係する、もしくは公共政策上の検討課題に必要な科学。
Jasanoff, 1990	政策立案に使用される科学的営為。
APPS (米国薬学会)	行政的研究と行政行為の複雑な統合と称し、部会の使命を、安全性・有効性・品質の分析、薬事規制に関する検討、公衆衛生的規則の立案などとしている。
NIH-FDA, 2010	実験的な治療法、予防方法、診断方法を評価するための新しい知識とツールを生成するために特化した、学際的な生物医学研究分野

Jasanoff の論文¹⁷⁾によると、“research science”は“university”であるのに対し、“regulatory science”は“government, industry”とされており、レギュラトリーサイエンスは政策立案に使用される意図が強いことを示している。また、行政は因果関係が明確でない科学的根拠に基づい

*6 表 1.2 は齋尾らの論文で示された Table1 の引用である。意味については齋尾らが要約した文章そのものを記述している。

て政策決定する場合があることを指摘し、政策立案において科学と政治は分離されるべきだと論じている。

これらの海外文献より、“regulatory science”は科学と社会の境界で発生する課題を対象としており、かつ政策立案を目的として科学的なアプローチによって問うことはできるが、科学では答えることができない課題に必要な方法論と経験的に解釈できる。つまり前述の“レギュラトリーサイエンス”と“regulatory science”は、政策立案という点で共通した目的はあるものの、科学的な予測・評価を重視する“レギュラトリーサイエンス”と公共的な残留リスクの受容、判断もしくは決断に焦点をおいている“regulatory science”との間に若干の概念の混乱があるのではないかと推察する。

本研究では、レギュラトリーサイエンスの視点として、行政科学の一面があることから、将来的に医療機器の開発に役立てられるように行政への提言として今後の展望に総括した。

1.3 本研究の意義

1.3.1 日本における医療機器が抱える課題

日本における医療機器が抱える課題については、以前より多くの議論が重ねられてきている。第一に挙げられるのがデバイスラグの課題である。

デバイスラグとは海外で既に承認されている医療機器が日本国内で未承認であるために臨床現場で使用できず、患者へ最善の治療ができないといった問題である。ドラッグラグとほぼ同様の意味合いで使われることが多いが、ほぼ確立さ

れた評価方法がある医薬品と多種多様の形状、機能を持つ医療機器とでは根本的な原因やその解決策は一致しないこともある。医薬品は統計的な手法により、医薬品の効果効能を明確にすることを求められており、治験がボトルネックになっていることが多い。一方、医療機器では必ずしも治験は要求されてはいないが、医療機器の安全性や有効性をどのように評価すればいいのかという点が難しく、近年では過去の医療機器で実施した試験・評価を重畳的に求められることも多々ある。そのために費用的な問題により、上市まで至らないケースがある。また、デバイスラグを改善するには審査側よりも申請者側の対応が重要であるとの報告もある¹⁸⁾。日本においては医薬品医療機器総合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA)の審査体制の変更などにより、欧米の審査期間と比較して遜色がなくなってきたはいるが、一部の医療機器では未だ審査側が引き起こすデバイスラグが顕在化している。

第二は医療機器の輸入超過の課題である。現在、日本で使用される医療機器の過半数は海外製となっている。しかも、治療系機器に関しては輸入超過の傾向が強く、近年では拡大している。輸入超過の問題はデバイスラグの問題とも関係しており、国産の世界初である医療機器を開発し海外に輸出できれば、その2つの課題は解決に向かうがハードルが高いことは一目瞭然である。また、経済産業省は日本の自動車産業や電子部品産業を支えてきた中小企業が医療機器産業に進出しやすいように医工連携や人材教育にも力を注いでいるが、海外医療機器メーカーの下請けとして部品供給する中

小企業もあり、単価の安い部品を輸出して単価の高い医療機器を輸入している状況も見受けられる。

しかしながら、これら2つの課題は日本国内の課題である。欧米では医療機器の安全的な使用方法やコンビネーション医療機器の評価方法等、より安全性を重視した課題について直面している。日本においても、様々な課題が議論されはじめており、臨床現場に限らず、医療機器の製造および開発現場において根本的な課題解決に向け日々模索している。

現在、医療機器の製造および開発プロセスにおいて、原材料および部品の調達に関して様々な問題があることが知られている。例えば、災害が発生した場合に医療機器の生産が停止した事例や植込型医療機器に使用する原材料が医療機器メーカーの承諾なしに代替品に変更されている事例がある。これらの事例は人体に対して何かしらの影響を与えるだけでなく、医療機器の安定供給を妨げる原因となり得る。したがって、リスクマネジメントの実施によりリスク低減となる具体的な対応策が望まれており、レギュラトリーサイエンスの考え方に基づいて取り組むべき喫緊の課題である。

1.3.2 安定供給に関する問題点

近年、地震や火災などの大災害が発生することにより、原材料や部品の生産に支障が生じることが度々起こっている。医療機器も例外ではなく、災害発生により供給不可能となることで医療を提供できなくなる可能性は否定できない。骨髓採取キットの販売中止により骨髓移植が一時的に立ち行かなくなった事例や放射線医薬品原材料である

Molybdenum-99 (Mo-99)の生産中断などの事例がある¹⁹⁾。

安定供給の課題は以前より議論されており、各社が単独でリスクマネジメントを実施して、2社購買や製造拠点を複数所有することでリスク低減している。半導体産業では一度供給不安があることにより、その影響範囲が電機産業、自動車産業、ICT産業等に広がるため、製品開発当初より自社工場だけではなく、他社工場でも生産できる体制を求められることも多い。

医療機器の安定供給は人命に影響を与える可能性もあり、常に議論が必要な課題である。また革新的な医療機器を開発したとしても、その製造拠点が国内にしかないのであれば、諸外国からはリスクがあると判断されてもおかしくない。

本論文では、滅菌袋の包装材として全世界で広く使用されるポリエチレン不織材の事例について取り上げ、市場シェアと安定供給リスクについて考察した。

1.3.3 原材料に関する問題点

医療機器において原材料に関連する課題が存在する。1992年に米国でおこったシリコーン樹脂製の人工乳房の販売中止は有名な事例である*7。また、アレルギー反応による医療事故も事例の一つである。アレルギー反応は金属に起因したり、天然ゴム（ラテックス）に起因したりするアレルギーがよく知られている。近年では、アレルギーの原因物質が含有されている場合には添付文書等に告知することで、未然に防

*7 1960年代から豊胸手術用途で使用されていた。ダウ・コーニング社が集団訴訟をうけていたが、2000年になり30億ドルを被害者に支払うことで和解が成立している²⁰⁾。

止する努力もなされている。また、企業側としても開発段階からラテックスのかわりにシリコンゴムを使用したり、病院側も購入段階において含有の有無を医療機器の選定項目に挙げていたりする場合もあり、その被害は少なくなっている。

医療機器は複数の構成部品を組み合わせることで、期待される機能を有する器具・器械となることが多い。そして、これら構成部品はステンレス鋼などの金属やポリエチレンなどの高分子材料から製造され、これら金属や高分子材料を原材料と呼ぶ。仕様変更に関する課題は、構成部品の寸法等に起因する機械的な課題や素材としての原材料に起因する化学的な課題やその両者に起因する課題など多種多様である。

前述の人工乳房の米国での販売中止を発端に医療機器メーカーに原材料を供給することを極力控える企業が多い。このことにより、医療機器メーカーは原材料調達に関して、多大な労力を費やすと同時に安定供給の不安を常に抱いている。したがって、医療機器の安定供給を考察するには、原材料調達の問題も議論する必要がある。

本論文では、植込型医療機器の材料として昔からよく知られているポリテトラフルオロエチレンの事例について取り上げ、流通経路の概要と原材料に関する潜在的なリスクについて考察した。

1.3.4 法規制に関する問題点

どの産業も様々な法規制により一定の秩序を保ちながら発展してきている。携帯電話なら総務省が管轄する電波法が該当し、医療機器なら厚生労働省が管轄する医薬品医療機器

等法（旧薬事法）が該当する。また、法規制以外にもガイドラインや通知などによって、社会の求められる姿に法解釈をすり合わせてきた。そして、法規制は事業を制約するだけではなく、事業を推進する可能性を秘めている。再生医療関連法はその典型であり、将来の医薬品・医療機器産業への期待が込められている。

しかし、法規制により医療機器の安定供給に影響を与える事例もいくつかある。その一つが 2001 年に起きた牛海綿脳症（BSE）対策として一部の生物由来の医薬品、医療機器等の使用が禁止された事例である。当時の厚生省は万一の危機に備えて、生物由来の一部の医薬品、医療機器等の自主回収を決断した。しかし、BSE 発生国以外のウシからとれる原材料や感染のリスクがほとんどない部位についても輸入を制限したことから、代替品があったとはいえ、法規制により一時的に供給不安が生じたことに対する影響は大きい。

本論文では、BSE 対策の事例について取り上げ、当時の社会状況と代替品について考察した。

1.4 本論文の構成

本論文は第 1 章から第 7 章で構成される（図 1.3 参照）。

第 1 章 序論

医療機器が抱える顕在化している課題を抽出した。また、社会に対する安全性を求めるために必要な策を提案し、あるべき姿に調整する重要性を示すことを目的とした。

第 2 章 リスクマネジメントの問題点

(i) 日米欧の品質システムの比較調査

日米欧における品質システムはその変遷において、相互に影響を与えており、特に日欧の品質システムは類似していることがわかった。

(ii) ISO14971 と ISO31000 との比較調査

ISO14971 と ISO31000 とではリスクの概念が異なっているため、多くの用語の定義が異なっていることがわかった。また、リスクマネジメントの受益者がそれぞれ患者とリスクマネジメントの実施者であり、利害関係が異なる場合、患者に不利益が被る可能性があることがわかった。

最終的に患者へのベネフィットが少なからず失われている状況があるのではないかと推察でき、本論文で議論すべき論点であると判断した。

第 3 章 滅菌袋の安定供給

医療現場でよく使われるポリエチレン製滅菌袋の仕様変更の事例を調査した。

(i) 各国の動向比較調査

日米欧における行政対応は異なっており、特に米国では仕様変更に対しての評価項目が多いことがわかった。

(ii) リスク算定

想定されるシナリオによっては、日本市場において約 610 億円の医療機器生産金額の減少の懸念があることがわかった。

(iii) 各パラメーターを用いたリスク算定

機会損失リスクを市場シェアと増産能力によって算出する手法を検討した。ある条件下では、機会損失リスクは5倍以上高くなることがわかった。

第4章 安定的な原材料調達

原材料調達に関してポリテトラフルオロエチレンの事例を調査した。

(i) 先行研究調査

部材供給拒否に関して、4つの原因（法規制・事業収益・風評被害・経営者への配慮）にまとめることができた。法規制に関しては既にいくつかの対策を施していることがわかった。

(ii) フィールドワーク調査

調査した企業は間接的に医療機器メーカーに材料を供給した実績があることがわかった。原材料に関する問題は情報格差や仕様の認識の違いによって引き起こされると推察できた。

第5章 法規制が安定供給に与える影響

2001年、日本においてBSE対策として一部の生物由来の医療機器の使用が禁止された事例を調査した。

(i) BSE問題における日米欧の行政対応調査

欧米よりも厳しく、特定危険部位以外の部位も自主回収の対象としていることがわかった。リスク予防原則に従うと、正しい判断であったと解釈できるが、一部の企業には

経済的損失を与えていることがわかった。

(ii) BSE 問題が医療機器に与えた影響調査

合成人工硬膜については外資系企業が供給する状況が長く続き、安定供給に懸念があったことがわかった。

第 6 章 安定供給を阻害する原因

第 3 章から第 5 章までの事例について総合的に考察した。3 つの事例から導かれるおのおのの課題は、その課題間で原因と結果による因果関係があることがわかった。そして、阻害している原因として、リスクマネジメントの弊害があることが指摘された。

第 7 章 結論

第 7 章では、本論文の成果、意義、今後の展望についてまとめた。医療機器のリスクマネジメントについて安定供給の視点より内在する課題を明らかにした。ISO14971 のみのリスクマネジメントで社会全体をリスクマネジメントすることは難しく、レギュラトリーサイエンスのような新たな視点を取り入れた改訂版 ISO14971 が望まれることを示した。

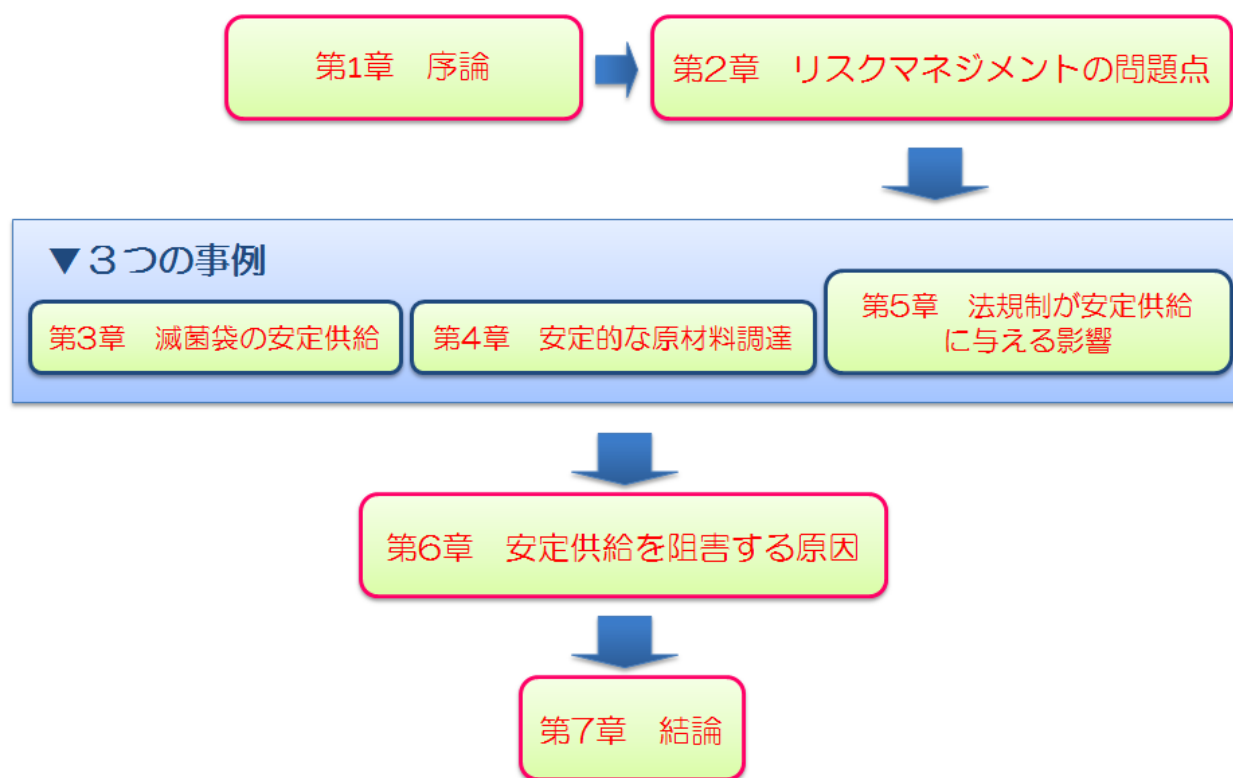


図 1.3 本論文の構成

第 2 章

リスクマネジメントの問題点

2.1 背景

2.1.1 品質管理システムとリスクマネジメント

2.1.2 多様化するリスクマネジメント

2.2 本章の目的

2.3 方法

2.3.1 日米欧の品質管理システムの比較方法

2.3.2 ISO14971 と ISO31000 との比較方法

2.4 結果

2.4.1 日米欧の品質管理システムの比較結果

2.4.2 ISO14971 と ISO31000 との比較結果

2.5 考察

2.5.1 リスクマネジメントの問題点

2.6 結語

2.1 背景

2.1.1 品質管理システムとリスクマネジメント

医療機器におけるリスクマネジメントは平成 16 年に制定された「医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（平成 16 年 12 月 17 日厚生労働省令第 169 号）（以後、QMS 省令）における第 26 条および第 31 条に明確に記載され、製造業者は遵守することとなった*1。QMS 省令の抜粋を以下に示す 1)。

第 26 条 （製品実現計画）

- 5 製造業者等は、製品実現に係るすべての工程における製品のリスクマネジメントに係る要求事項書を作成しなければならない。
- 6 製造業者等は、リスクマネジメントに係る記録を作成し、これを保管しなければならない。

第 31 条 （設計開発に係る工程入力情報）

製造業者等は、製品要求事項に関連した次に掲げる設計開発に係る工程入力情報を明確にするとともに、当該情報に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。

三 第 26 条第 5 項のリスクマネジメントに係る工程出力情報

*1 平成 25 年 11 月 27 日付けで薬事法が改正され、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」が公布された。QMS 省令も平成 26 年 7 月 30 日に改正されており、『製造業者等』が『製造販売業者等』に改められている。

第 26 条および第 31 条ではリスクマネジメントの実施、記録類の保管ならびに設計開発の工程入力情報としてリスクマネジメントの結果得られる情報について考慮しなければならないと解釈できるが、具体的なリスクマネジメント方法については QMS 省令では定めていない。具体的なリスクマネジメントについては、QMS 省令を補足する形で発出された「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理（GMP/QMS）に係る省令及び告示の制定及び改廃について」（平成 17 年 3 月 30 日薬食監麻発第 0330001 号）の通知で記載がある²⁾。本通知では QMS 省令第 31 条について言及しており、『設計開発に係る工程入力情報』については、ISO13485:2003 の『7.3.2 Design and Development inputs に相当するものである』と明記されている。そもそも QMS 省令は ISO13485:2003 を基に策定されており、多くの項目は ISO13485:2003 を読み替えることを前提としている。そして、ISO13485:2003 にはリスクマネジメントの項目として、ISO14971:2000 を参照している。

ISO14971:2000 は医療機器のリスクマネジメントの国際規格として広く知られており、日本においては JIS T 14971:2003*² として日本工業規格（JIS）化されている。図 2.1 に ISO14971 と JIS T 14971 の対応関係を示した^{3,4)}。

*² JIS の後の T は部門記号を示している。なお T は医療安全用具、Q は管理システムを意味している。

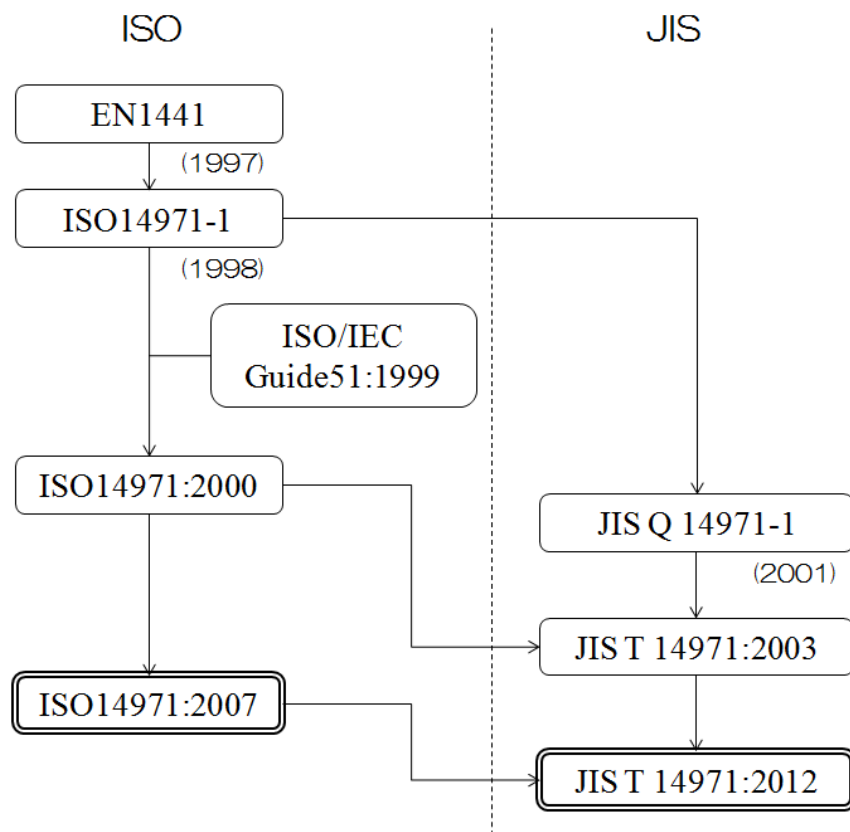


図 2.1 ISO14971 と JIS T 14971 の対応 ^{3,4)}

JIS は ISO に遅れて制定されており、ISO を日本国内で普及させるために日本語に翻訳されて制定された意味合いが強い。そもそも、1997 年に EN1441 が Medical devices directive(MDD)に整合され、その後、ISO14971-1 が規格化された。ISO14971-1 ではリスク分析が対象となっていたが、リスク評価やリスクコントロールを追記した ISO14971:2000 が制定され、医療機器へのリスクマネジメントの要求事項が明確になった。ISO14971:2007 では、設計開発段階から、製品が廃棄されるまでのライフサイクルすべてにおいてリスクマネジメントすることが要求されている。以上より、医療機器のリスクマネジメントというと

日米欧のすべてにおいて ISO14971 を指すといって間違いない。

2.1.2 多様化するリスクマネジメント

ISO14971 以外にも、リスクマネジメントに関する国際規格として ISO31000 が存在する。ISO31000 は事業継続を目的としたリスクマネジメントであり、ISO14971 とはリスクの概念が異なっている。ISO31000 では危険や危害などのネガティブな意味を連想させるリスクではなく、目的に対する不確かさの影響を意味するリスクであり、ポジティブな意味も含んでいる。例えば、事業継続においては売上が予想を越えることもリスクであると認識される。ISO14971 のような好ましくない影響の管理手法というレベルから、組織目標を達成する手法⁵⁾へと拡大しており、ISO31000 のようなリスクマネジメントが社会や組織全体のマネジメント手法として使用されやすくなっている。

リスクマネジメントが多様化するということは、従来からのリスクマネジメントでは対応できない事象が顕在化し、新たなリスクマネジメントが要求されているということである。これはリスクマネジメントの目的や対象、リスク回避手段が異なっていることが原因である。

2.3 本章の目的

本章では、日米欧の品質管理システムに比較するとともに、国際規格化されたリスクマネジメントのうち、ISO14971 と ISO31000 との比較を行った。これら比較をと

おして、リスクマネジメントの問題点を抽出することを目的とした。

2.3 方法

2.3.1 日米欧の品質管理システムの比較方法

日米欧の品質管理システムの比較を行った。医療機器の品質管理システムは法整備されているため、日米欧の審査に関する法律、指令等の資料を調査した。

2.3.2 ISO14971 と ISO31000 との比較方法

ISO14971 および ISO31000 ではリスクの概念が異なっているため、様々な用語の定義が異なっていると推測された。ISO14971 と ISO31000 の用語の定義の違いを調査した。

2.4 結果

2.4.1 日米欧の品質管理システムの比較結果

表 2.1 に日米欧における品質管理システムを比較した。

表 2.1 日米欧における品質管理システムの比較

	米国	欧州	日本
品質管理システム	21CFR820 (QSR)	ISO13485:2003	QMS 省令
経緯	1978年に発行されたGMP Regulation に品質マネジメント項目を追加して制定	EN46001:1996 を参考に ISO13485:1996を制定。その後、ISO 13485:2003 を改訂	医療用具 QA システム基準を基に、ISO 13485:2003 と整合化して制定
発行年	1996 年	2003 年	2003 年

日米欧の品質管理システムは、日本では QMS 省令、欧州では ISO13485、米国では 21CFR820 と呼ばれている⁶⁾。前述のとおり、QMS 省令はほぼ ISO13485 と同義であるとする、ISO13485 と 21CFR820 に大別されるといえる。

米国では、1978 年 GMP Regulation として 21CFR820 が発行され、1996 年品質マネジメント項目が追加され Quality System Regulation(QSR)として再発行された⁶⁾。一方、ISO13485:2003 は Global Harmonization Task Force (GHTF) により推進された標準化規格である。GHTF とは医薬品における International conference on Harmonization (ICH) と似ており、1990 年に設立され、各国の規制の標準化という役割を担っている⁷⁾。

図 2.2 に日米欧の品質管理システムの変遷を示した^{8,9)}。欧州の品質管理システムはイギリス、ドイツ、フランス各国独自の規格を基に ISO9001:1987 が制定されたことに始まる。その後、医療機器向けに EN46001:1993 が制定され、それをもとに ISO13485:1996、ISO13485:2000、ISO13485:2003 と ISO13485 が改訂されてきた。そして前述のとおり、ISO13485:2003 は米国の QSR を参考に GHTF により推進され標準化された。一方、日本の品質管理システムは 21CFR820 を参考に医療用具 GMP が制定され、1996 年に医療用具 QA システム基準となった後、ISO13485:2003 を取り入れて、QMS 省令が施行されている。日米欧の品質管理システムは厳密には異なっているが、その枠組みは相互に影響を与えたことからわかるように、ある程度整合性が図られたシステムであるといえる。

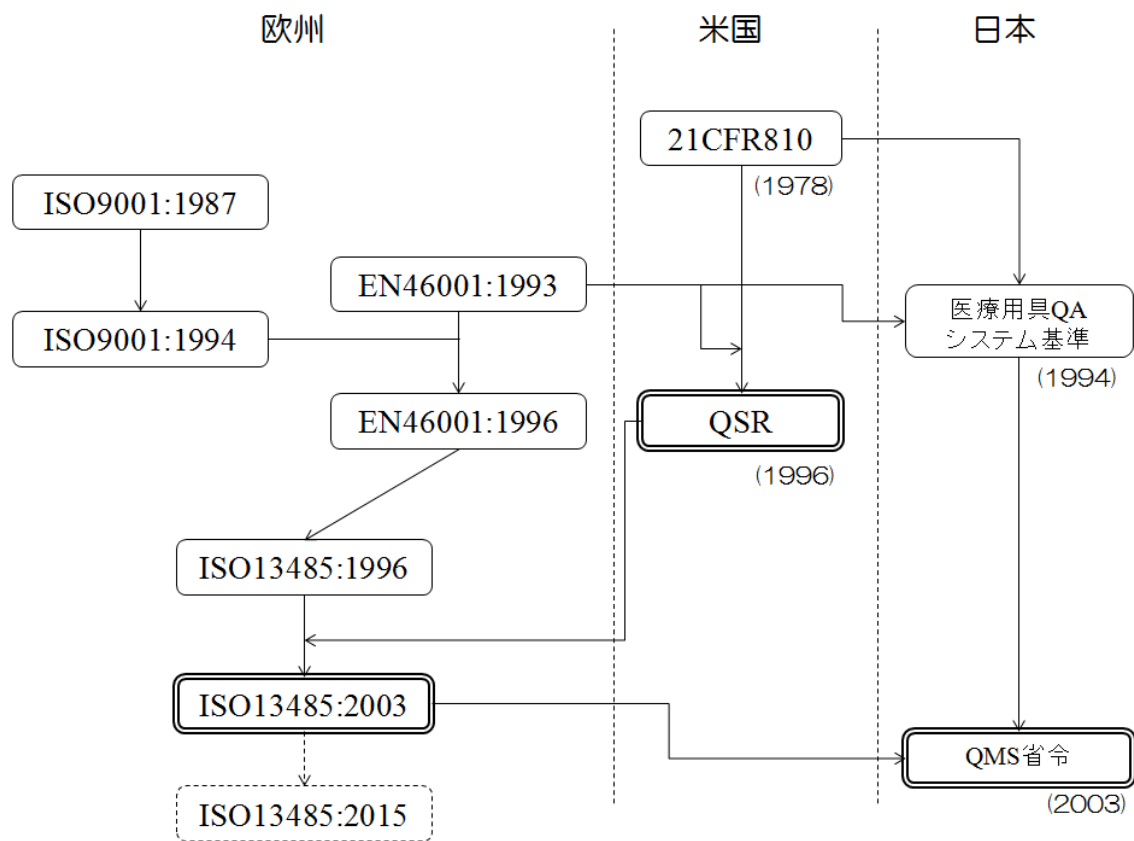


図 2.2 日米欧の品質管理システムの変遷^{8,9)}

2.4.2 ISO14971 と ISO31000 との比較結果

ISO14971 および ISO31000 ではリスクの概念が異なっているため、様々な用語の定義が異なっている。表 2.2 に ISO14971 と ISO31000 で使用されている用語の定義の違いを示した^{10,11)}。

表 2.2 ISO14971 と ISO31000 における用語定義の違い^{10,11)}

用語	ISO14971 (JIS T 14971:2007)	ISO31000 (JIS Q 31000:2010)
リスク(risk)	危害の発生確率とその危害の重大さとの組合せ。	目的に対する不確かさの影響。
危害(harm)	人の受ける身体的傷害若しくは健康障害、又は財産若しくは環境の受ける害。	－
ハザード(hazard)	危害の存在的な源。	－
リスク源 (risk source)	－	それ自体又はほかとの組合せによって、リスクを生じさせる力を本来潜在的にもっている要素。
リスクマネジメント (risk management)	リスクの分析、評価及びコントロールに対して、管理方針、手順及び実施を体系的に適用すること。	リスクについて、組織を指揮統制すために調整された活動。
リスクアセスメント (risk assessment)	リスク分析及びリスクの評価からなるすべてのプロセス。	リスク特定、リスク分析及びリスク評価のプロセス全体。
リスク特定 (risk identification)	－	リスクを発見、認識及び記述するプロセス。
リスク分析 (risk analysis)	利用可能な情報を体系的に用いてハザードを特定し、リスクを推定すること。	リスクの物質を理解し、リスクレベルを決定するプロセス。
リスク評価 (risk evaluation)	社会の現在の価値観に基づく状況で、リスクが受容可能なレベルにあるかどうかをリスク分析に基づいて判断すること。	リスク及び／又はその大きさが、受容可能かを決定するために、リスク分析の結果をリスク基準と比較するプロセス。
リスクコントロール (risk control)	規定したレベルまでリスクを低減するか又はそのレベルでリスクを維持するという決定に到達し、かつ、防護手段を実施する一貫したプロセス。	－
リスク対応 (risk treatment)	－	リスクを修正するプロセス。 ・リスクを生じさせる活動を、開始又は継続しないと決定することによって、リスクを回避すること。 ・ある機会を迫及するために、リスクを取る又は増加させること。 ・リスク源を除去すること。 ・起こりやすさを変えること。 ・結果を変えること。 ・一つ以上の他者とリスクを共有すること。 ・情報に基づいた意思決定によって、リスクを保有すること。
重大さ(severity)	ハザードから生じる可能性がある結果に対する尺度。	－
リスク基準 (risk criteria)	－	リスクの重大性を評価するための目安とする条件。
安全(safety)	受容できないリスクがないこと。	－

ISO14971 ではリスクを『危害の発生確率とその危害の重大さとの組合せ』と定義しており、ISO31000 では『目的に対する不確かさの影響』と定義している。リスクというと通常、マイナスのイメージがあるが、ISO31000 ではプラスの影響もリスクと呼ぶ。そのため、ISO14971 における『安全』とは『受容できないリスクがないこと』を意味するが、ISO31000 では損失を小さくすることと捉えることができる。

ISO14971 では『リスク分析』の中に、ハザードの特定とリスクの推定が含まれており、一方、ISO31000 では、『リスク特定』と『リスク分析』は異なることと定義されている。つまり、ハザードという概念が ISO14971 の特徴であり、ハザードとは『危害の存在的な源』と定義している。つまり、ISO14971 はハザードの除去を前提としたリスクマネジメントであり、一方、ISO31000 は不確実性を回避するリスクマネジメントであると解釈できる。

このように、ISO14971 と ISO31000 ではリスクマネジメントの解釈が異なっており、その原因はリスクを回避する対象が異なっているためではないかと推察できる。その対象とは ISO14971 では患者、ISO31000 ではリスクマネジメントの実施者だといえる。そのため、患者とリスクマネジメントの実施者の利害関係が異なる場合、患者が不利益を被る可能性がある。この利害関係については、短期的視点か長期的視点かによってもその度合いは変動すると考えられるが、今後、医療機器のリスクマネジメントを見直し、改善していく上で一つの論点であることは間違いない。

2.5 考察

2.5.1 リスクマネジメントの問題点

図 2.3 に ISO14971 におけるリスクマネジメントプロセスについて示した。

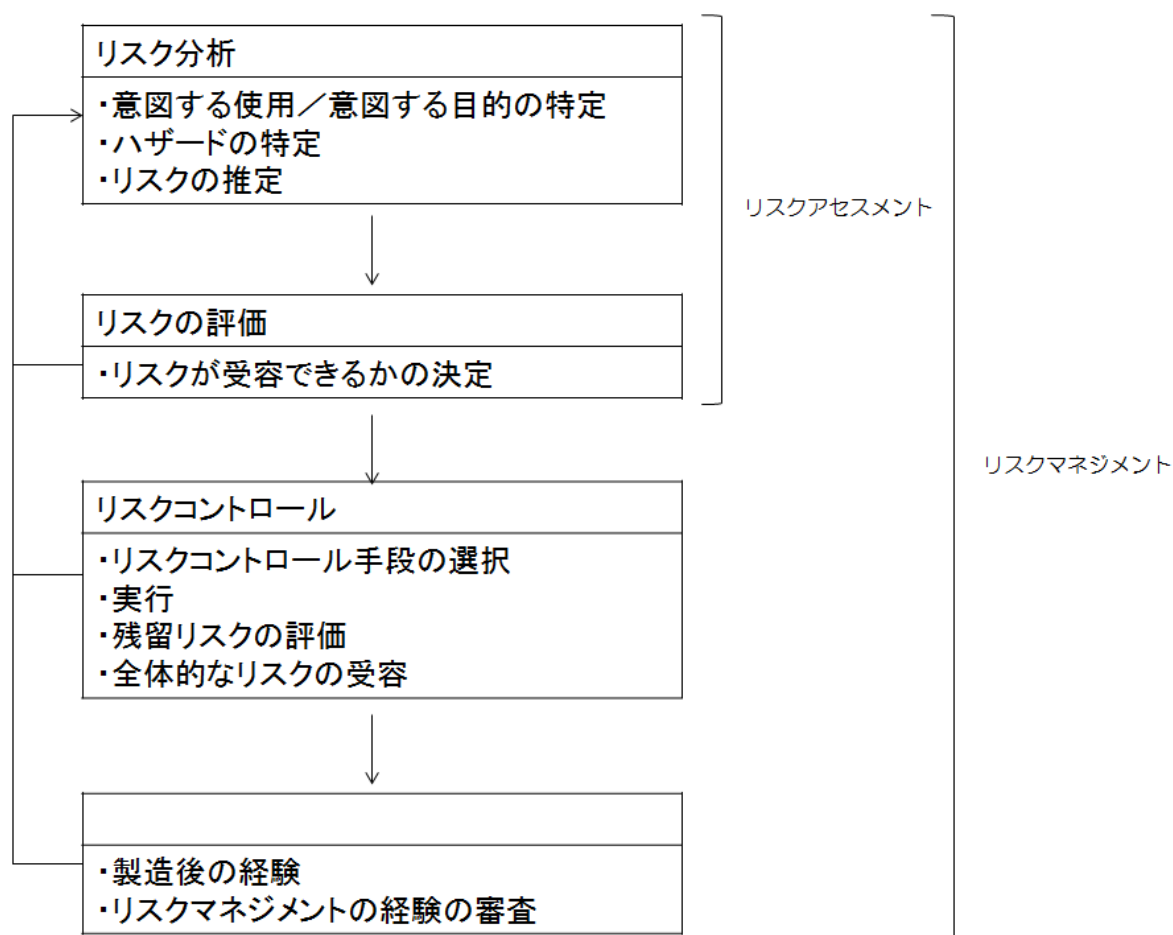


図 2.3 リスクマネジメントプロセスについて ¹²⁾

ISO14971 ではハザードの特定を元に、リスク推定をし、そのリスクが受容できるか判断する。もしリスクが受容できないならば、リスクコントロールを通じて残留リスクが受容されるまでリスク低減措置をとる。また残留リスクは

製造後の情報により常に見直され、最新の状態にマネジメントされている。残留リスクの判断には図 2.4 のようなリスクチャートを使う¹⁰⁾。リスクチャートの As Low As Reasonably Practicable (ALARP) 領域に該当するリスクが低減措置が必要なリスクである。

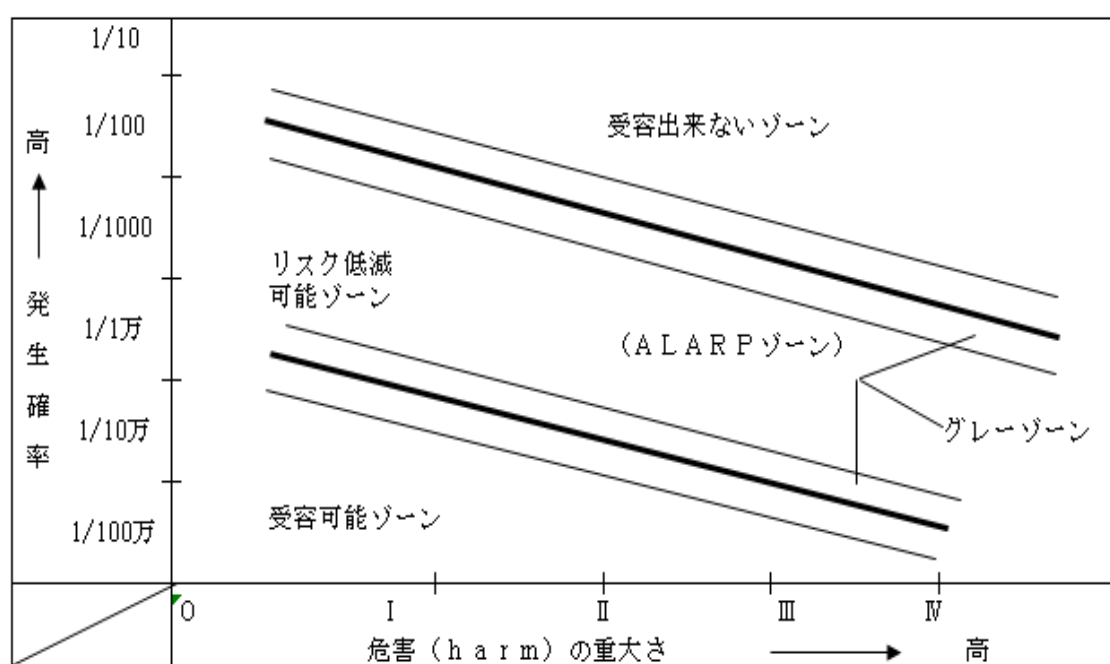


図 2.4 リスクチャートの例

(ISO14971:2003 附属書 E を参考に筆者作成)

リスクマネジメントの実際の運用は企業の判断に任されており、ISO ではおおまかな流れを規定している。そして、その判断基準については敢えて具体的には記載されておらず、変更管理などの品質管理システムと合わせて機能させている。しかし、医療機器は使用目的が同じであったとしても、原理、形状が異なる器械が数多くあることに加え、

医師の技能や手技によってもその有効性は影響を受けるため、結果としての的確であるリスクマネジメントを実施するのは難しい。下記に ISO14971 と ISO31000 の比較から得られたリスクマネジメントの問題点を示した。

- ① 低発生確率のリスクへのマネジメント
- ② リスクマネジメントの対象の違い
- ③ リスクコミュニケーションについて

低発生確率のリスクへのマネジメントとは、地震や火災などリスク発生確率が相対的に低い場合におけるリスクマネジメントを意味する。ISO14971 におけるリスクマネジメントは平時におけるリスクマネジメントを想定しているため、主に医療機器の物理的、化学的、生物学的特質について機能面での評価を実施している。例えば、地震による停電があった場合には電氣を用いる能動医療機器は一時的にはバッテリー等の非常電源により使用できるが、継続的に使用するには根本的な懸念が残る。また、工場火災により医療機器そのものの生産が停止することにより、そもそも医療が提供できないことに対する代替手段は ISO14971 によるリスクマネジメントでは不十分であることは明らかである。

次にリスクマネジメントの対象の違いとは、ISO14971 と ISO31000 のリスクマネジメントのリスクを回避する対象の違いに起因する問題点である。患者とリスクマネジメントの実施者の利害関係が異なる場合、患者が不利益を被る

可能性がある。例えば、患者が希望する手術に必要な医療機器を製造業者が提供できない問題がある。例として、インプラントと呼ばれる植込型医療機器は開発費用も多額であり、医療事故が原因となる裁判による賠償金額も高額であると考えられているため、製造業者は製品化を敬遠する傾向がある。それに加え、製造業者に部材供給する材料メーカーもメディカル用途に使用されることをひどく嫌う傾向がある。一方、そのリスクをビジネスチャンスと捉え、積極的に参入する企業も多く存在するが、その多くは欧米の企業であることは、異なる視点からはリスクがあると考えることができ、解決すべき問題であるといえる。

最後のリスクコミュニケーションとは、患者と医療機器製造業者との間にある医療機器に潜在的に残留するリスクの捉え方の違いに起因する問題である。換言すると、“安全”という言葉の捉え方の違いが引き起こす問題である。一般的に“安全”という言葉には、“危険性が全くない”というイメージを抱く人が多い。しかし、製造業者及び有識者としての研究者にとっては、“安全”という言葉は“危険性が全くない”という捉え方ではなく、“物事には常に危険が伴う”と解釈している。ISO14971でも“安全”とは“受容できないリスクがないこと”という解釈をしており、その解釈の溝を埋めることができない以上、リスクマネジメントとしては不完全であるといえる。

以上のことより、医療機器のリスクマネジメントとしてのISO14971のみでは、ステークホルダー同士の利害が一致しない場合、製品ライフサイクルすべてにおいて、適切

なリスクマネジメントを実行することは難しい。今後、改善されたリスクマネジメントが必要になってくる。

2.6 結語

本章では、日米欧の品質管理システムに比較するとともに、国際規格化されたリスクマネジメントのうち、ISO14971とISO31000との比較を行った。

日米欧の品質管理システムは、制定の変遷により、互いのシステムに影響を与えながら発展してきていることがわかった。日本および欧州の品質管理システムはISO13485:2003をベースとしたシステムであり類似していることがわかった。一方、米国の品質管理システムはISO13485:2003以前に制定されたQSRが基準であり、若干異なっていることがわかった。

ISO14971とISO31000とではリスクマネジメントの受益者がISO14971では患者、ISO31000ではリスクマネジメントの実施者のため、リスクへの対応方法に違いがある。特に、患者とリスクマネジメントの実施者の利害関係が異なる場合、患者が不利益を被る可能性がある。今後、医療機器のリスクマネジメントを見直し、改善していく上で一つの論点である。

第3章から第5章までに安定供給に関連した3つの事例を取り上げ、行政や企業のリスクマネジメントの動向について、医療の質の向上にどのような影響を与えているか考察することとした。なお、前述の3つのリスクマネジメントの問題点より、それぞれに対応する事例を取り上げた(表

2.3 参照)。

表 2.3 各章の事例

	リスクマネジメント の問題点	事例
第 3 章	低発生確率のリスクマ ネジメント	滅菌袋の製造拠点 の追加事例
第 4 章	リスクマネジメントの 対象の違い	原材料調達における 供給拒否の事例
第 5 章	リスクコミュニケーション について	BSE 問題における 自主回収の事例

第 3 章では、低発生確率の天災・事故によって安定供給に影響を与える滅菌袋の製造に関して事例を取りあげた。第 4 章では、企業と患者といったリスクマネジメントの受益対象が異なった場合において、患者に対するリスクが増大する事例を取りあげた。第 5 章では行政と企業・患者という立場の違いによって、リスクの見解が異なり、リスクコミュニケーションをせずに半ば強制的に自主回収することにより、患者に対し医療機器の安定供給を妨げていた事例を取りあげた。

第 3 章

滅菌袋の安定供給

3.1 背景

3.2 本章の目的

3.3 方法

3.3.1 各国の動向比較方法

3.3.2 リスク算定方法

3.3.3 各種パラメーターを用いたリスク算定方法

3.4 結果

3.4.1 各国の対応比較

3.4.2 リスク算定結果

3.4.3 リスクに影響するパラメーター

3.5 考察

3.5.1 リスク低減策

3.5.2 有用性と限界

3.6 結語

3.1 背景

近年、地震や火災などの大災害が発生することにより、原材料や部品の生産に支障が生じることが度々起こっている。東日本大震災における自動車部品の生産停止により、多くの自動車メーカーの生産調整が行われたことは記憶に新しい(図 3.1 参照)¹⁾。医療機器も例外ではなく、災害発生により供給不可能となることで医療を提供できなくなる可能性は否定できない。また、定常的に安定供給に関する問題は発生しており、骨髄採取キットの販売中止により骨髄移植が一時的に立ち行かなくなった事例や放射線医薬品原材料である Molybdenum-99(Mo-99)の生産中断などの事例がある²⁾。

企業側も安定供給に関して、リスクマネジメントを実施しており、製造拠点を増やしたり、原材料の複数購買を検討したりしている。しかし、製造拠点を増やすことにより、新たな品質上のトラブルが発生することも考えられ、簡単には対応できないのが現状である。そして、品質上のトラブルを解決できたとしても、薬事上の手続きに時間がかかることや金銭的な理由により、積極的に取り組めていない可能性もある。

そのような状況の中、デュポン社は滅菌袋の包装材として使用されるポリエチレン不織材に関して、製造拠点の追加変更をすると発表した³⁾。今までは米国 Richmond にしかなかった製造拠点を欧州の Luxembourg にも追加し、Richmond にある製造ラインも老朽化しているために、新しい製造ラインを主に稼働させるとのことである。製造拠点の追加変更により、滅菌袋の安定供給は改善すると予想されるが、新たな品質上のトラブルが発生しないように各国は様々な対応をし

ている。これら対応の妥当性については、確立された評価方法はなく、様々な視点におけるリスク評価が必要である。

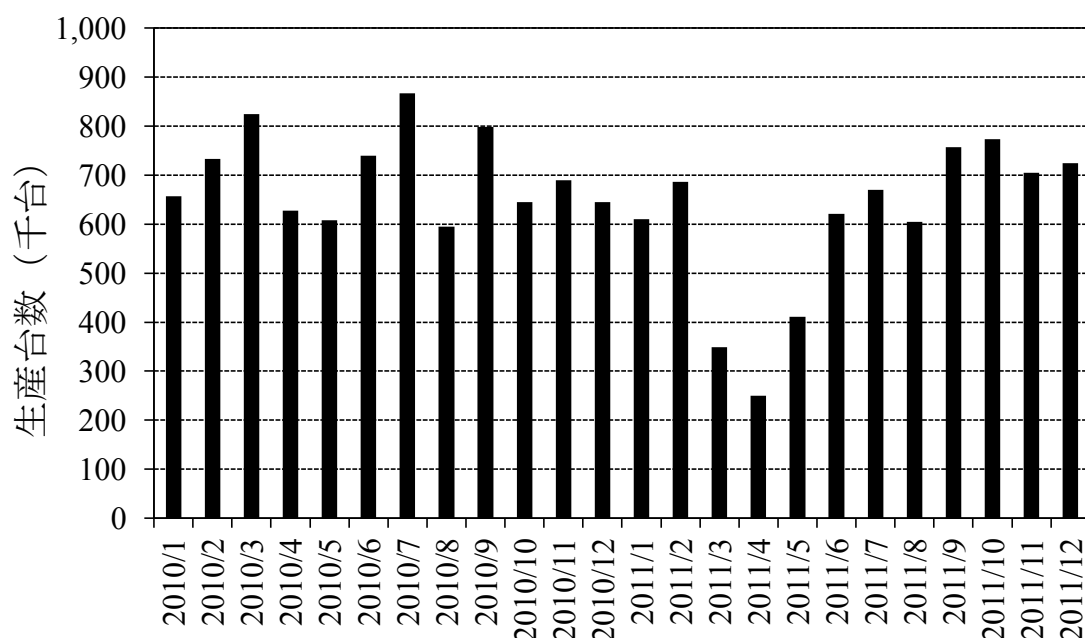


図 3.1 日本における乗用車生産台数の推移（2010～2011）¹⁾

3.2 本章の目的

本章では、医療機器の包装材として使用されるポリエチレン不織材に関して、製造拠点の追加変更等に伴う各国の対応を比較調査するとともに、安定供給リスクに影響するパラメーターについて分析、提案した後、仕様変更によるリスクを算定した。最後にリスク低減について考察した。

3.3 方法

3.3.1 各国の動向比較方法

医療機器の包装材として使用されるポリエチレン不織材に

関して、各国の対応を比較調査した。調査のデータソースについては、デュポン社が公表しているデータおよび厚生労働省、第三者認証機関から情報を入手し、それら情報を比較した^{4,5)}。

ポリエチレン不織材の製造拠点の追加変更等について、デュポン社は”Medical Packaging Transition Project”と名付け、2014年10月時点において自社ホームページ上で進捗状況を公開している³⁾。製造拠点の追加変更の詳細や包装材の評価データなど多くのデータを掲載しており、その中から各国の対応を抽出した。加えて、各国における滅菌袋の市場シェアについての情報も調査した。日本の対応状況については厚生労働省が発出されている通知等を参考に調査した。

3.3.2 リスク算定方法

本論文では、安定供給リスクとは供給したくても供給できなかった機会損失リスクと定義し、本来予定していた生産金額から、リスクイベントが発生した後の生産金額との差分とした。リスク算定に用いたデータは、日本における医療機器の生産金額として、厚生労働省が公表する薬事工業動態調査結果⁶⁾より入手した。そして、医療機器の中でも製造メーカーが滅菌袋を使用するのはカテーテルや縫合材料が含まれる処置用医療機器の分類だとして、その生産規模を調査した。また、リスクイベントが発生した後の生産金額については、医療機器の詳細なデータが少ないため、自動車業界のデータを用いて、生産金額の減少率を算出した。自動車業界は医療機器業界と比べて生産金額が大きく、製品数も少ないといっ

た非類似性があるものの、組立を主とした製造プロセスや多くの部品供給業者のサプライチェーンの構築の難しさなど共通点も多い。

具体的には、東日本大震災発生時に自動車の重要な部品の生産が停止することで、国内における乗用車生産台数が一時的に減少した事例を用い、図 3.1 から得られる乗用車生産台数の減少率と処置用医療機器の生産金額を乗じて、機会損失リスクを概算した。

3.3.3 各種パラメーターを用いたリスク算定方法

安定供給に影響を与えるパラメーターは様々考えられるが、本論文では市場シェアと増産可能な生産能力を取り上げた。これらパラメーターは供給を受ける側が決定できるのではなく、供給する側および市場ニーズによって決まるパラメーターであり、短期的に調整するのが困難である。

図 3.2 に仕様変更時における製品 P1 および製品 P2 の生産モデルを示す。ここでいう製品 P1 とは仕様変更を行った製品であり、一方製品 P2 とは仕様変更に該当しない製品群だと定義し、P1 および P2 の総生産量を X_{max} とした。製品 P1 の仕様変更後、市場で何らかのトラブルが発生した場合、製品 P1 は仕様変更前の製品 P1'を生産し、市場へ供給することとなる。その際、生産能力は一時的に増強され、その増産分を X_{max} に加えると X'_{max} となる。

本論文では、仕様変更時にトラブルが発生し、一時的に製品を出荷できず仕様変更前の製品を代替品として出荷する場合に供給できないリスクを機会損失リスクと定義した。機会

損失リスクは（式 1.1）に示すように、市場からの需要量(N)を P1'の生産量(X1')で割った値とした。また、計算に用いたパラメーターを表 3.1 に示す。

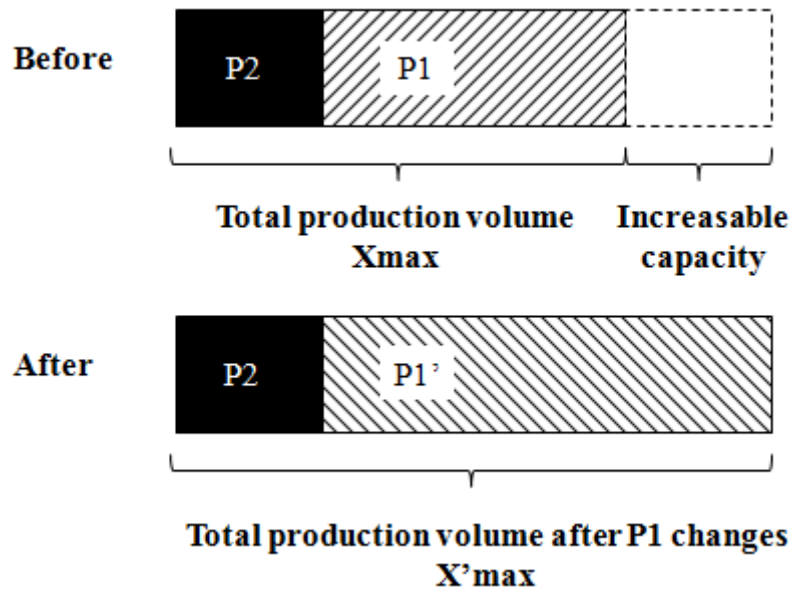


図 3.2 仕様変更時における製品 P1 および製品 P2 の生産モデル

表 3.1 計算に用いたパラメーター

Parameter	Definition
P1	Product before specification changes
P2	Group of products that remain unchanged
X1	Production volume of P1
Xmax	Total production volume of P1 and P2
P1'	Product after specification changes
X1'	Production volume of P1'
X'max	Total production volume of P1' and P2
R	Opportunity cost risk
N	Value of market demand
($\alpha-1$)	Increasable product multiplier
β	Demand multiplier
S1	Market share of P1 S1 is $0 < S1 \leq 1$.

機会損失リスク (R)

= 市場からの需要量 (N) / P1'の生産量 (X1')

(式 3.1)

市場からの需要量はトラブルが発生した場合、一時的にパニック状態になることで通常よりも大きくなることが知られているが、今回は考慮せず需要倍率(β)は1とし、トラブル発生前と同じ需要量、つまり $P1$ の生産量であると仮定した(式 3.2 参照)。また、 $P1'$ の生産量は $P1$ の生産量に増産分を加えた量であるため、 X_{\max} に増産倍率($\alpha - 1$)を掛けた数量となる(式 3.3 参照)。なお、増産倍率($\alpha - 1$)は工場の稼働率と関係のあるパラメーターであり、効率的で稼働率の高い工場ほど低い値となり得る。

$$\text{市場からの需要量 (N)} = \text{需要倍率 (}\beta\text{)} \times P1 \text{ の生産量 (X1)} \\ \text{(式 3.2)}$$

$$P1' \text{ の生産量 (X1')} \\ = P1 \text{ の生産量 (X1)} + \text{増産倍率 (}\alpha - 1\text{)} \times X_{\max} \\ \text{(式 3.3)}$$

ここで、製品 $P1$ と製品 $P2$ が市場全体であると捉えると、総生産量 X_{\max} に $P1$ の市場シェア $S1$ を掛けると $P1$ の生産量 $X1$ となる(式 3.4 参照)。ただし、 $S1$ は $0 < S1 \leq 1$ とする。

$$\text{総生産量 (X}_{\max}\text{)} \times P1 \text{ の市場シェア (S1)} = P1 \text{ の生産量 (X1)} \\ \text{(式 3.4)}$$

式 3.1 に式 3.2～式 3.4 を代入すると式 3.5 が得られる。

$$\text{機会損失リスク (R)} = (\beta \times S1) / (S1 + \alpha - 1)$$

(式 3.5)

以上より、式 3.5 を用いて市場シェアおよび増産可能な生産能力を変数とし、機会損失リスクを算出した。機会損失リスク R は製品を供給できないリスクを意味し、需要倍率 β は需要が高まると 1 より大きい値となるため、必然的に機会損失リスクは増加する。また、市場シェア S1 は 0 から 1 の値を取り、需要倍率 β や増産可能な生産能力の変数 $(\alpha - 1)$ が一定であるならば、市場シェアが大きくなると機会損失リスクは増加する。

3.4 結果

3.4.1 各国の対応比較

各国の対応を表 3.2 に比較した。米国では製造拠点の追加変更に伴い、Food and Drug Administration of the United States Department of Health and Human Service(FDA)が膨大な評価データを要求している。デュポン社は評価にかかる費用は約 30 億円であると発表している⁷⁾が、今後増加する可能性もあり得る。欧州では、第三者認証機関が対応しており、クラスⅢの製品については、個々の製品への影響を評価するように指示している。一方、クラスⅡb以下の製品については、第三者認証機関の定期監査時に変更管理のレビューをすればいいとの見解である。日本では、バリデーション評価に影響を与えない範囲での変更となるため、バリデーション評価を

実施するとともに、場合によって軽微変更届を PMDA に提出するなどの対応になる。いずれにせよ、各国の対応状況には差異が見られた。

米国の対応は欧州、日本と比べて、費用と時間のかかる対応である。一方、欧州、日本の対応は、米国での評価が前提であるものの、特に厳しいものではなく、通常の仕様変更時の対応である。この違いは、米国が滅菌袋の製造拠点の変更により、品質上のリスクがあると判断し、個々の医療機器メーカーが個別に対応するのではなく、包装資材を提供しているデュポン社が率先して評価する方が良いと判断しているためと推察する。

図 3.3 に滅菌袋の市場シェアを示す。米国ではデュポン社製滅菌袋のシェアは 80%を超えており、一方、欧州では 30%、日本においては 15～20%となっている⁷⁾。前述した各国の対応は、市場シェアが大きいほど要求事項が多いとも読み取ることができる。

表 3.2 国別の対応比較表

	Responder	Actions	Complexity of change
US	The Food and Drug Administration (FDA)	An enormous amount of assessment data was requested.	More difficult
Europe	Notified Body (ex. BSI, SGS and TÜV)	<p>(Class Is, IIa, and IIb devices)</p> <p>Assess the information through manufacturer's Quality System, and review it at the next scheduled Notified Body surveillance audit.</p> <p>(Class III devices)</p> <p>The impact of the change will be assessed.</p> <p>Rationale and/or test for accepting the changes will be required.</p>	Difficult
Japan	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)	Notices for minor change were required.	Easy

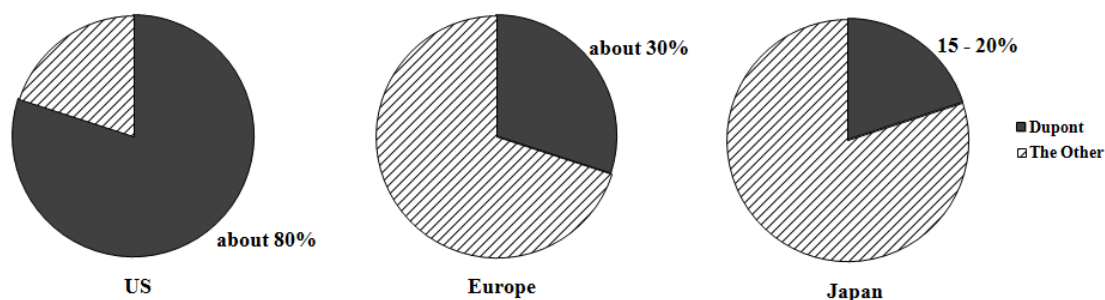


図 3.3 滅菌袋の国別の市場シェアについて 7)

3.4.2 リスク算定結果

2012 年度における処置用医療機器の国内生産金額は 4680 億円であることがわかった（表 3.3 参照）。次に図 3.1 より、東日本大震災による国内乗用車生産台数の減少率を算出すると、約 13%の減少率であることがわかった。これらのことから、ひとたび滅菌袋の供給困難が発生すると医療機器の国内生産金額は約 610 億円程度減少するのではないかと予測できる。今回、国内乗用車生産台数の減少率を元に、医療機器の国内生産金額の減少率を推測したが、必ずしも一致するわけではなく、医療機器の安定供給を目指し、精度の高いリスク算定をするには医療機器について詳細な統計データを取得する必要があると考察する。

FDA が要求している評価には約 30 億円の費用がかかる 7) が、トラブルが発生した場合には約 610 億円の損失が発生するため、想定されるシナリオによっては FDA の対応は最終的な損失を小さくすると考えることができる。

表 3.3 2012 年度における処置用医療機器の国内生産金額 6)

Main category	Amount of production		Year-on-year change		Percent distribution	
	2012	2011	Change	Proportion	2012	2011
	Mil.yen	Mil.yen	Mil.yen	%	%	%
Total	1,895,239	1,808,476	86,763	4.8	100.0	100.0
Operating equipment and supplies	468,166	437,399	30,767	7.0	24.7	24.2
Diagnostic imaging system	292,526	268,054	24,472	9.1	15.4	14.8
Artificial internal organ apparatus and assist device	288,347	265,944	22,403	8.4	15.2	14.7
Measuring and monitoring system for biophenomena	243,309	227,581	15,727	6.9	12.8	12.6
In vitro clinical test equipment	158,694	145,221	13,473	9.3	8.4	8.0
Dental material	113,094	117,791	-4,697	-4.0	6.0	6.5
Medical apparatus for home use	80,664	89,975	-9,311	-10.3	4.3	5.0
Related devices and tools for diagnostic X-ray equipment	61,516	72,782	-11,266	-15.5	3.2	4.0
Ophthalmic goods and related products	56,422	50,879	5,543	10.9	3.0	2.8
Dental equipment	43,724	44,013	-289	-0.7	2.3	2.4
Therapeutic and surgical equipment	40,186	42,348	-2,163	-5.1	2.1	2.3
Clinical equipment and supplies	27,772	26,059	1,714	6.6	1.5	1.4
Steel products for medical use	16,249	15,566	684	4.4	0.9	0.9
Surgical dressing and hygiene products	4,570	4,864	-293	-6.0	0.2	0.3

3.4.3 リスクに影響するパラメーター

図 3.4 に市場シェアと増産倍率を変化させた時の機会損失リスクとの関係を示した。市場シェアが小さいほど機会損失リスクが小さくなることがわかった。また、増産倍率に関しては大きいほど機会損失リスクが小さくなることがわかった。例えば、P1 の市場シェアが 100%であり、かつ増産倍率が 1 倍、つまり増産対応できない場合の機会損失リスクを 1 とすると、市場シェアが 20%で増産倍率が 2 倍の場合と比べて、機会損失リスクは約 1/5 に低減されると読み取ることができる。次にデュポン社が製造拠点を追加したケースについて考察した。なお、このケースではデュポン社の生産量は一定であり、市場シェアは 80%として変化せず、増産倍率のみ変化するパラメーターと設定した。また、増産倍率については製造拠点を追加することで、工場の稼働率は 70%から 55%に下がると仮定すると、式 3.3 より増産倍率($\alpha - 1$)は 0.43 から 0.82 に上昇すると推測する（式 3.6 参照）。

$$(\alpha(55\%) - 1) = (1 - 0.55)/0.55 = 0.818 \div 0.82$$

$$(\alpha(70\%) - 1) = (1 - 0.70)/0.70 = 0.428 \div 0.43$$

（式 3.6）

$$\begin{aligned} R(55\%) &= (B \times S1) / (S1 + (\alpha(55\%) - 1)) \\ &= 0.80 / (0.80 + 0.82) = 0.493 \div 0.49 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} R(70\%) &= (B \times S1) / (S1 + (\alpha(70\%) - 1)) \\ &= 0.80 / (0.80 + 0.43) = 0.650 \div 0.65 \end{aligned}$$

（式 3.7）

$$R(55\%)/R(70\%)$$

$$=0.49/0.65=0.753 \div 0.75$$

(式 3.8)

最終的に式 3.8 より、機会損失リスクは約 25%小さくすることができる」と算出できた。

本論文で提案した生産モデルおよび式 3.5 の関係式を用いることで簡易的に相対的なリスクを算出することができる。とはいえ、精度については改良の余地もあり、今回の関係式だけですべてを決定するには限界がある。そして、在庫や他の製品との関連性、急激に増える需要等を考慮することも必要であるし、今後発生する事例により、最適モデルを構築することも可能である。ただ、現実の適用においては精度に加え、どの程度のリスクの場合にどのような事前対応をしておくかと決定しておくことの方が鍵であり、今後、パラメーターの有効性を検討する予定である。

以上のことから、市場シェアと安定供給の指標である機会損失リスクとの間には関連性があると考えられ、安定供給を考察する上で重要なパラメーターであると推測する。

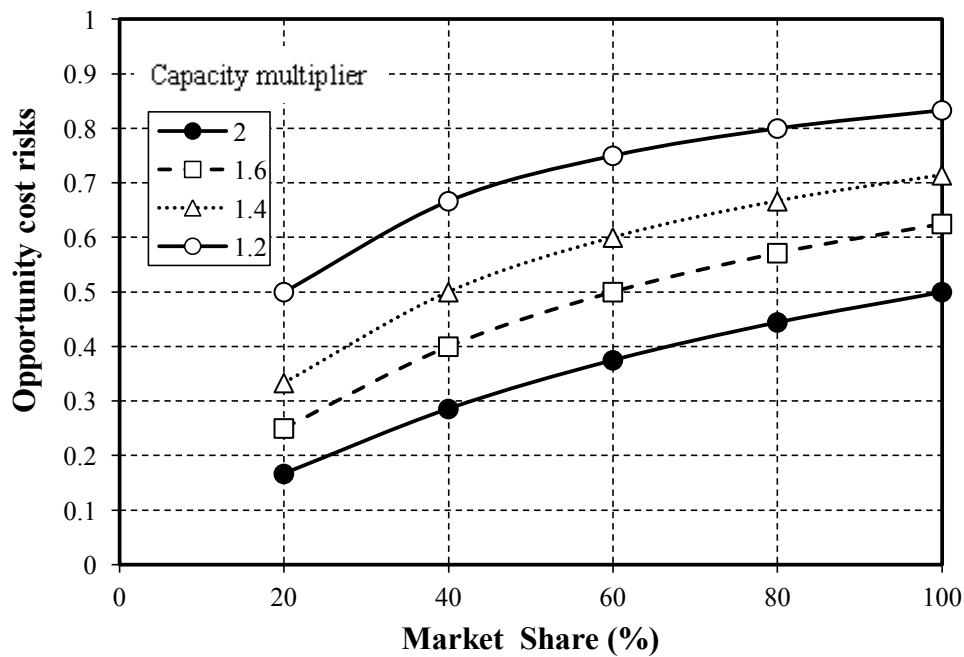


図 3.4 市場シェアと機会損失リスクとの関係について

3.5 考察

3.5.1 リスク低減策

リスクを低減するには、短期的な対策と長期的な対策とに分けることができる。一般的には、短期的な対策として余剰在庫を持つなどの簡易的な対応方法があり、前述の自動車の例であれば、現状の在庫に加え、余剰在庫を持っておけば生産調整は起こらなかったと推測する。とはいえ、余剰在庫を生産するには追加費用の負担が発生し、経営上のリスクは高まる恐れがある。一方、長期的な対策とは製造拠点を増やしたり、部品を複数社から購買したりする対策である。これは意図的に行う市場シェアのバランス改善や工場分散であり、時間もかかる上、品質上のトラブルが発生する可能性もある

ため、慎重に実行しなければいけないが潜在的なリスクを回避できる有効な手段である。

3.4.3 項で示した市場シェアと増産能力については、長期的な対策であり、機会損失リスクは市場シェアと増産能力によって、約 5 倍の差が発生すると述べた。リスクマネジメントの観点からは、組織がリスクが許容できるかどうか判定するが、この判定によってはリスク低減策を求められる。今回の結果より、例えば市場シェア 80%、増産能力 1.2 倍の製品の機会損失リスクを 1/2 に抑えようとする、増産能力は 2 倍以上に高める必要がある。増産能力を高めるには、平常時の稼働率を下げ、工場を増設するといった方法などが考えられる。一方、短期的な対策でリスクを下げるとしたら、増産能力の差である生産量の 0.8 倍分の在庫を持つことで対策可能であるといえる。今回、考察したパラメーターは簡単にリスク低減策を算出できる点も利点があるといえる。

最後にまとめると、安定供給に対するリスクを低減するには数々の対策が考えられる。とはいえ、その対策によって、品質がばらついたり、費用がかかる可能性もあり、リスクベネフィットを考慮した判断となる。レギュラトリーサイエンスの視点から、その対策は常に変動していくのが当然であり、置かれた環境により、短期的調整と長期的調整を組み合わせながら、最適な選択をするのが望ましいのではないかと考える。

3.5.2 有用性と限界

本章では 3.3.3 項で、 $R = (B \times S1) / (S1 + \alpha - 1)$ という

式を導出し、図 3.4 において市場シェアが大きくなると機会損失リスクは増加することを示した。今回、需要倍率 β や増産可能な生産能力の変数 $(\alpha - 1)$ が一定であると仮定したが、実社会では製品の特性により、 β や $(\alpha - 1)$ は常に変動する。例えば、需要倍数 β はその製品に代替機能製品があるかどうかによっても影響を受ける。

代替機能製品とは、単純に市場シェアでは把握できない類の製品である。つまり、滅菌袋の場合、材質がポリエチレン製か紙製の違いであれば、図 3.3 の市場シェアから読み取ることができるが、滅菌コンテナのように別区分で集計されていて、かつ機能としては似ている製品のことである。滅菌コンテナは通常オートクレーブ滅菌時に使用するケースのことであり、鉗子などの鋼製小物は病院の滅菌設備に応じて、滅菌袋に入れたり、滅菌コンテナに入れたり使い分けしている。また、縫合針なども”滅菌済”製品と”未滅菌”製品の2種類が流通しており、滅菌袋の供給が停止したとしても、できる限り患者への支障がないように工夫されている。このような製品は潜在的に需要倍数 β は大きくなり、逆に小さくなる可能性もある。

一方、増産可能な生産能力の変数 $(\alpha - 1)$ も製造環境の違いにより影響を受ける。製造環境の違いとは機械化されているか労働集約的であるかの違いである。一般的に機械化されている方が品質は高く、生産数量が多いため低コストであると認識されがちであるが、医療機器の場合、多品種少量であるため、一概にそうとは言い切れない。手作業に頼った労働集約的な方が、他の変数を考慮して、 $(\alpha - 1)$ を速やかに最適値

に調整することが可能である。しかし、特定の作業者しか製造することができないような製品の場合は注意が必要である。

表 3.4 に $R = (B \times S1) / (S1 + \alpha - 1)$ の有用性と限界を示した。今後、定量的な精度については検討の余地もあり、十分なデータを元に帰納的にモデルを改良することが必要である。

表 3.4 有用性と限界

有用性	限界
<ul style="list-style-type: none"> ・市場シェアの高い製品と低い製品の 2 社購買により、リスクが低減できる。 ・代替機能製品がない製品は特にリスクが高く、十分な在庫を確保するといったリスクマネジメントが可能。 ・設計開発段階から、使用する部品、使用する製造プロセスをコスト面、機能面以外の視点で選定できる。 	<ul style="list-style-type: none"> ・需要倍数 B を予測することが難しい。 ・製造委託などにより、実質的な製造業者が 1 社であることもあり、2 社購買のリスク低減措置に意味がないこともある。 ・在庫が十分にある製品では特にリスクを気にする必要がない。

3.6 結語

滅菌袋の製造拠点の変更に伴う各国の対応は異なっていた。特に FDA の対応は費用、時間のかかる対応である。しかし、想定されるシナリオによっては、日本市場において約 610 億円の医療機器生産金額の減少が懸念され、FDA の対応は最終的な損失を小さくする可能性があるかと推測された。

そして我々は機会損失リスクを市場シェアと増産能力による算出法を考案した。また、これらパラメーターは安定供給を考察する上で重要であると示唆された。特にある条件下では、機会損失リスクは 5 倍以上の差が発生すると考えられ、リスクコントロールの手法についても議論した。

医療において、医薬品および医療機器の安定供給は常に検討すべき問題であり、今後ともレギュラトリーサイエンスの視点からコストベネフィットを考慮した有効性を議論されるべきである。そして、供給停止により生命に危険が及ぼさないように医療に携わる人々によって対応しなければいけない喫緊の課題である。

第 4 章

安定的な原材料調達

4.1 背景

4.2 本章の目的

4.3 方法

4.3.1 先行研究調査方法

4.3.2 フィールドワーク調査方法

4.4 結果

4.4.1 先行研究調査結果

4.4.2 フィールドワーク調査結果

4.5 考察

4.5.1 原材料調達の概略

4.5.2 原材料に関するリスク

4.5.3 原材料に関するリスクを避ける仕組み

4.6 結語

4.1 背景

第 3 章では医療機器の包装材料として使用されている滅菌袋について、仕様変更時における市場シェアと安定供給リスクの関係性について考察した。仕様変更は様々な目的によって実施され、生産効率を上昇させ、製造原価を下げために行う場合もあれば、製品性能の安定性や安全性を考慮して行う場合もある。特に医療機器の場合は、機能の改良・改善という目的で行われることも多い。医療機器は医薬品と違い、変遷する手術の手技によって要求される機能が異なり、また製品化初期段階では、より高い操作性や安全性を目指して数年間隔でマイナーチェンジを繰り返すことも度々ある。この仕様変更をどのように管理していけばいいのかという点については既に明らかになっている医療機器が抱える課題の一つであろう。

第 1 章で述べたように医療機器が抱える課題のうち、原材料に関する課題は深刻である。これら課題は、法規制や技術の進歩により改善できる課題もあれば、それら方策では解決できない課題もある。例えば、1992 年におこった人工乳房の販売中止の事例は、医療機器メーカーに原材料を供給する原材料メーカーが医療分野から撤退もしくは新規参入を妨げる要因の一つとなっている。特にインプラントと呼ばれる体内埋没の植込型医療機器では、開発段階であっても原材料を調達することは難しく、場合によっては医療機器メーカーが開発を断念する理由となっている。また、供給できる原材料メーカーが限定されることにより、医療分野での特定の原材料メーカーの市場シェアが高まること

で、第 3 章で考察した安定供給リスクは上昇する。

医療機器が抱える原材料に関する課題は以前より議論されており、米国では BAA (Biomaterials Access Assurance Act of 1998) 法の成立など、法規制による対応もなされている。日本でも原材料の安全性については、通称” No.36” と呼ばれる「生物学的安全性評価の基本的な考え方に関する参考資料について」¹⁾が 2003 年に事務連絡として発出され、一定の効果を發揮している。しかし、規制を高めることや安全性に関して多くの評価項目を設定することは、新規の医療機器を開発する上では金銭的なハードルのため、断念する企業もあることから今後の法規制の動向が注目されている。

4.2 本章の目的

本章では、医療機器が抱える原材料に関する課題を取り上げ、現状認識と潜在的なリスクについて考察する。また、法規制によるデメリットとメリットを考察し、医療機器メーカーの原材料調達に対する今後の方策について考察を加えた。

4.3 方法

本章では、先行研究調査およびフィールドワーク調査を実施した。先行研究調査は過去の論文・報告書を対象にしており、フィールドワーク調査では先行研究調査により絞り込んだ原材料に対して、対象となる医療機器を製造販売しているメーカーの購買業務に付随して、原材料に関する

流通の情報を入手した。

4.3.1 先行研究調査方法

医療機器における原材料調達と関連して、医療機器の「部材供給」や「安定供給」をキーワードに過去の論文、報告書をインターネットを用いて検索した。そして、“埋込型の医療機器等に対する材料や部材の提供を活性化する”と明文化された『革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略』が公表された2007年以降に発行された論文・報告書を抽出し、それら論文・報告書で示されている医療機器が抱える課題およびその解決策についてまとめた。

最後に、これらのデータより医療機器が抱える原材料に関する課題について対象となる原材料を特定し、これら調査結果を元に次項のフィールドワーク調査のターゲットとなる企業を選定した。

4.3.2 フィールドワーク調査方法

医療機器に使用されている原材料について、調査研究を目的として原材料メーカーにヒアリングすることは難しい。その理由は、原材料メーカーが直接医療機器メーカーに原材料を販売していなかったり、また、製造物責任を回避するために販売している事実を知らされていなかったりするためである。このことは、原材料に関する課題を複雑にしている要因と考えられ、今回のフィールドワーク調査でも研究目的でのヒアリングは難しいことが事前に予想された。そのため、医療機器メーカーの購買業務に付随して、原材

料に関する流通の情報を収集した。従って、各医療機器メーカーに対する原材料メーカーからの意見回答であるというバイアスは否定できず、本研究の限界であることは共通認識としたい。しかし、本章で明らかにしたい原材料調達に関する現状認識および潜在的なリスクを抽出、考察するためには十分な情報が得られると判断した。

フィールドワーク調査は先行研究調査から得られた結果を元に、植込型医療機器に使用されているポリテトラフルオロエチレン(PTFE)に絞り、PTFEを製造しているメーカーおよびPTFEから製造される素材を取り扱っているメーカーからの情報を取りまとめた。なお、PTFEには添加剤として、パーフルオロオクタン酸(PFOA)が含まれており、有害性があるとして、2006年1月末に米国環境保護庁は「PFOA自主削減プログラム」を発表している²⁾。その中でフッ素化学メーカーとして参加している8社についてPTFEパウダーの取扱状況について事前ヒアリングを行い、“販売したことがある”と回答を得られた4つの企業に対し、フィールドワーク調査を行った。なお、医療機器メーカーの購買業務に付随した影響もあり、フィールドワーク調査は各企業の営業あるいは商品企画部門の担当およびマネージャークラスから情報を入手した。

PTFEは人工血管や縫合糸、金属材料のコーティング材料として古くから用いられており、非常に一般的で他業界であれば入手が簡単な材料である。また、ポリプロピレン(PP)やポリエチレンテレフタレート(PET)なども、インプラント用途に用いられているが材料供給メーカーが数多くあ

り、調達の実態を調査する上でより体系化しやすい PTFE を選択した。なお、金属材料やセラミック材料などもインプラント用途に使用されるが、「医療機器分野への参入・部材供給の活性化に向けた研究会報告書」では部材供給拒否について目立った問題が出ていないとの報告もあり、高分子材料である PTFE が最適だと判断するに至った。

4.4 結果

4.4.1 先行研究調査結果 3)・10)

先行研究調査において、抽出した論文・報告書の一覧を表 4.1 に示す。これらの論文・報告書は、産官学それぞれの機関に所属している研究者および実務家により作成されており、医療機器の原材料調達に関連して、安定供給や製造物責任等の論点で議論されている。

表 4.1 論文・報告書の一覧 3)・10)

題 名	著 者 名	発 行 年
デ ィ ス ポ 製 品 開 発 に お ける 部 材 供 給 の 諸 問 題 について	財 団 法 人 化 学 技 術 戦 略 推 進 機 構 日 吉 和 彦 氏	2009
医 療 機 器 産 業 は 素 材 産 業 から 見 て 魅 力 的 か	旭 リ サ ー チ セ ン タ ー 松 村 晴 男 氏	2009
医 療 機 器 の 安 定 供 給 の 確 保 に 関 する 研 究	東 京 女 子 医 科 大 学 上 塚 芳 郎 教 授	2010
医 療 機 器 分 野 へ の 参 入 ・ 部 材 供 給 の 活 性 化 に 向 け た 研 究 会 報 告 書	経 済 産 業 省 商 務 情 報 政 策 局 医 療 ・ 福 祉 機 器 産 業 室	2010
医 療 機 器 安 定 供 給 に 関 する 検 討 報 告 書	日 本 医 療 機 器 産 業 連 合 会 医 療 機 器 安 定 供 給 タ ス ク フ ォ ー ス	2011
医 療 機 器 産 業 活 性 化 に 向 け た 製 造 物 責 任 の 考 察	医 療 機 器 産 業 研 究 所 日 吉 和 彦 氏	2014
The What? The Biomaterials Access Assurance Act	Katherine L. Frazier	2009
Assessing Protections for Biomaterials Suppliers 12 Years After the Biomaterials Access Assurance Act	McDermott Will & Emery Law Firm	2010

経済産業省が発行している「医療機器分野への参入・部材供給の活性化に向けた研究会報告書」は、自動車部品等を製造している中小の製造業者が医療機器分野に参入する際の留意点等を記載しており、製造物責任法や薬事法等の理解を深めるために重要な報告書である。また、2011年に発行された「医療機器安定供給に関する検討報告書」は、日本医療機器産業連合会に参加する業界団体が東日本大震災を機に、医療機器の安定供給を見直すために作成した報告書であり、参加企業の実状などをアンケート結果としてまとめられており、貴重な報告書である。表 4.2 および表 4.3 にそれら論文・報告書で示されている医療機器が抱える課題およびその解決策についてまとめた。医療機器が抱える課題のうち、部材供給拒否の問題については、下記 4 点の理由にまとめることができる。

- ① 薬事法等の法規制による事由
- ② 事業収益が小さいことによる事由
- ③ 製造物責任や風評被害などの損害リスクによる事由
- ④ 経営者への配慮による事由

薬事法等の法規制による事例としては、新規の医療機器の試作品を製造メーカーが臨床研究に提供することが難しいといった指摘や中小の部材供給メーカーが国際的な規制をすべて把握するのは難しいといった指摘もあった。また、医療機器として求められる評価項目と材料として求められる評価項目が異なるために部材供給メーカーが安全性を担

保することが難しいという現状もある。

事業収益が小さいことによる事例としては、医療機器産業自体は高付加価値産業ではあるが、素材産業としては他産業と比較して売上規模が小さく、全社に影響を与えるほどではないというものであった。また、材料変更等に関連して、煩瑣な実務が要求される割には高収益ではないといった見方もあった。

損害リスクによる事例としては、そもそもリスクに対する保険が整備されていないということが挙げられる。これは製造物責任(PL)リスクに対する判例が不足しており、特に日本において材料に起因する PL 裁判は事例がないことから、被害を算定することが難しく、保険料を設定できないといった原因がある。また、材料供給拒否は表向き PL リスクが原因と回答はしているが、実際は風評被害によるものが大きいと感じている企業もいる。また 1995 年の PL 法が成立した際に、各損害保険会社から、インプラントに関しては PL 保険の対象外にするといった方針通達があり、部材供給メーカーが積極的に医療分野に進出しなかったという見解もあった。

経営者への配慮による事例としては、担当者レベルでは部材を供給したいが、一度事故が起これば経営者への非難は避けられず、上司でもある経営者が部材供給拒否の意向を持っているのであれば、暗黙として、その意向に従うという対応である。

これら 4 つの事由については、それぞれ他の事由に影響を与えている場合もある。例えば、経営者への配慮に関し

ては事業収益が大きければ逆のバイアスがかかり、部材供給を活性化する可能性もある。また、法規制が緩和されれば、事業収益が小さくても法規制をクリアするための参入コストは下がるため、部材供給する企業が増える。

表4. 2 論文・報告書で示された課題とその解決策(その1)

題名	概要	課題	解決策
デバイス製品開発における部材供給の諸問題について	医療機器を製造するための原材料や部品の部材調達に関して、リスクの高いデバイス製品にも影響が出ている。原因は事業収益規模が小さいということと風評被害の問題に較られる。医療は国民すべてを巻き込む社会システムであり、国民的な合意を創り上げる活動が重要である。	<ul style="list-style-type: none"> ・PL法を理由に供給拒否をする企業があるが部材にまで遡ってのPL訴訟はいまだ1件もない。 ・PL法にはBAA法並の免責事項がない。 ・医療機器産業が魅力のある成長領域と見られておらず、業事法の制度的な不都合による問題が大きい。 ・弱小顧客の煩瑣な要求に応えるよりは供給停止を選択する方が合理的である。 	<ul style="list-style-type: none"> ・業事法では新規の医療機器試作品をメーカーが供与する臨床研究は不可能であり、規制緩和の諸施策が必要である。 ・資金調達において、日本版DfE制度などの新規医療機器の開発を後押しする施策が重要である。 ・部材供給に関して、国の産業政策とは別に国民の理解を得ることが必要である。
医療機器産業は素材産業から見て魅力的か	医療機器産業は高付加価値事業であるが、素材産業から見て、魅力的という段階には至っていない。欧米ではソルベイ・DSMなどの企業が材料供給をしており、リスクをいかに小さくできるかということに力を注ぎ、ソルベイはインプラントに用いてよい材料に関するガイドラインを公表している。	<ul style="list-style-type: none"> ・1990年代末に米国で起きた医療機器のPL訴訟の影響もあって、素材メーカーは機器への材料供給は消極的である。利益はそこそこあるが、手間がかかり、全社の売上には貢献しないという論理につながっている。 	<ul style="list-style-type: none"> ・医療機器産業を素材産業からみても魅力的なものとして育成していくためには、国としての研究開発自体を保護するルールづくりが必要である。例えば、新規材料を活用した革新的医療機器が予想外の問題を引き起こしたときでさえ、国策に従って行ったということによって企業の責任の一部が軽減されるようなルールである。
医療機器の安定供給の確保に関する研究	骨髄採取に用いられる医療機器の供給が停止した事態に対応し研究を始めた。同等の医療機器が他になかったこと、製造所の移転に関する計画が計画通りに行われなかったことなどが原因である。国内調査、外国調査をすることで課題解決に向けての方策を提案している。	<ul style="list-style-type: none"> ・日本で流通している医療材料の数が欧米と比較して少ない。 ・行政にとっても医療材料の欠品が生じるかの予測が困難である。 	<ul style="list-style-type: none"> ・一部変更申請の不要範囲を拡大する。 ・代替製品のない(少ない)医療機器のデータベースの充実
医療機器分野への参入・部材供給の活性化に向けた研究会報告書	部材供給に関して、実態の再整理、リスク・シェアリング、ルール、PL保険、社会的受容性を高める方策について議論している。高分子材料、半導体部品の部材供給拒否が問題となっており、材料供給のガイドライン、Q&Aの作成やPL保険の整備が重要である。	<ul style="list-style-type: none"> ・国際的な規制や品質管理・リスクの問題により、材料供給に躊躇する事例がある。 	<ul style="list-style-type: none"> ・材料供給のガイドライン、Q&Aの作成 ・PL保険の供給のためにフィジビリティ・スタディーの実施 ・部材メーカーの経営者へ理解されるような広報活動 ・高付加価値の医療機器を開発する企業の育成
医療機器安定供給に関する検討報告書	医療機器の多くを輸入に頼っており、安定供給について業界団体として検討している。保険機能区分から、1社しか存在していない機器を洗い出し、また輸入比率が高い医療機器を明確化している。安定供給評価表なども作成している。	<ul style="list-style-type: none"> ・部材供給拒否の問題がある。 ・モデルチェンジにおいて部品在庫の問題がある。 ・外国製造所の登録など、法制度上の煩雑さの問題がある。 	<ul style="list-style-type: none"> ・国としては代替製品に変更する場合等において迅速審査が望まれる。また安定供給に関する費用も補助するべき。 ・企業としては事前に事業継続プランを検討して、リスクマネジメントの対応をとる。
医療機器産業活性化に向けた製造物責任の考察	部材供給に関して、製造物責任の観点で考察した資料の総括ともいえる論文。特にBAA法によって部材供給が改善されたわけではなく、中小化学メーカーと医療機器メーカーの貢献が大きい。また欧州でも免責事項が明文化されている事象を取り上げ、PL訴訟件数には影響を与えている見解を示している。日本においてはPL法成立時に損害保険会社が化学メーカーに対し、インプラント向け材料については保証できない旨の方針通達をしており、その影響が今日の問題に発展していると考察している。	<ul style="list-style-type: none"> ・部材供給の問題はBAA法の成立により解決したわけではない。 ・部材供給を拒否する理由として、経営者への理解が得られないというのがある。 ・材料に関するPL訴訟については法律家による見解が得られないことも問題である。 	<ul style="list-style-type: none"> ・法規制の重要性はあるが、民事訴訟を巡るだけの効力はない。PL法の免責事項は必要だと思われるがそれだけでは足りない。 ・国民への合意を通して、経営者への理解を求めていくべきであるが、最終的には事業収益も影響しているだろう。 ・PL訴訟については、法律家ももっと議論するべきであり、訴訟に巻き込まれたくないという意向が強い。

表4. 3 論文・報告書で示された課題とその解決策(その2)

題名	概要	課題	解決策
The What? The Biomaterials Access Assurance Act	BAA法成立後、PL訴訟は減少してきている。また、米国では供給に関して目立った不具合は発生していない。	・部材供給メーカーがどのような場合でも100%免責されるわけではない。	・BAA法により、原告の弁護士が訴訟は労力に見合っていないと判断している。 ・賠償合意や保険により、安全な取引ができるようになり、継続的に製品を生産できている。
Assessing Protections for Biomaterials Suppliers 12 Years After the Biomaterials Access Assurance Act	BAA法成立から12年たち、その後の状況についてまとめられている。BAA法については実質的な効果は不明であり、企業は法的リスクを減少する手段を検討するべき。	・1990年代末に起きた一連のPL訴訟の影響もあって、生体材料サプライヤーは減少した。 ・BAA法が成立したが、今参入しているメーカーはBAA法によって保護されているという理由で参入してはいない。	・生体材料サプライヤーは利益が出ていることを公表すべき。2009年から2014年にかけて年率13.6%の売上向上が期待できる。

これら課題に対し、先行研究調査をした論文・報告書では様々な解決策が提案されており、本論文を執筆する段階で既に実施された内容もあった。例えば、部材供給に関するガイドライン作成という施策については、経済産業省から「医療機器の部材供給に関するガイドブック」として、2011年3月に発行されている。また、事業収益を大きくするために積極的に海外への輸出をすすめるとともに、新規の医療機器開発を援助したり、開発できる人材の育成に行政として取り組んだりしている。そして、規制緩和ということに関しても、「医療機器の原材料の変更手続きについて」（薬食機発0329第7号平成25年3月29日）¹¹⁾により軽微変更範囲の拡大など、材料変更に対し迅速な対応ができるようにしてはいるものの、インプラントと呼ばれる植込型医療機器に使用される原材料については安全性を重視して、今まで通り厳しい規制が続いている。

先行研究調査を通して、材料供給拒否の課題について改善はしているものの、特定の医療機器に対しては今まで通りの課題は山積みであると考えられる。この特定の医療機器とはもっとも安全性が要求されるクラスⅣの植込型医療機器である。

4.4.2 フィールドワーク調査結果

フィールドワーク調査では、植込型医療機器に使用されているポリテトラフルオロエチレン(PTFE)に絞り、PTFEを製造しているメーカーおよびPTFEから製造される素材を取り扱っているメーカーからの情報を取りまとめた。表

4.4 に PTFE の原材料メーカーを示した。PTFE は全世界で大手 8 社が主として原材料を供給しており、そのうち、人工血管等に使用されている延伸 PTFE (ePTFE) 向けの原材料を製造しているのは特定の企業に限定される。表 4.4 には日本企業を 2 社示したが、PTFE の分野において、日本の原材料メーカーが皆無というわけではないことがわかった。

表 4.4 PTFE の原材料メーカー

原材料メーカー	ブランド名	備考
デュポン	Teflon	日本では三井化学と合併で三井デュポンが販売を担当
旭硝子	フルオン	
ダイキン工業	ポリフロン	
ソルベイ	algoflon	日本ではソルベイ SP ジャパンが販売を担当

調査を進める上で、表 4.4 のすべての企業が素材メーカーを通して、間接的に医療機器メーカーに部材を供給した実績があることがわかった。しかし、製造物責任を考慮して医療用途として製品化しておらず、工業用途として販売しており、用途については素材メーカーに任せるなど訴訟リスクを回避する対応をとっている様子であった。また、中にはインプラント用途に用いられることがわかっているならば、供給拒否をすると明言する企業もあった。しかし、体内埋没期間が 30 日を超えないならば、インプラント用途

ではないと考える企業もあり、一概にインプラントと呼ばれる製品であってもその対応には差がある。例えば、縫合糸などは 30 日を超えて埋没する場合もあれば、30 日以内に抜糸する場合も想定され、同じ高度管理医療機器であっても、どのような使い方をするのかによって、供給可能と判断されることもあり得る。

4.5 考察

4.5.1 原材料調達の概略

表 4.4 に示した企業の中で、デュポンは言わずと知れた米国を代表する企業の一つであり、過去に PL 訴訟を経験した企業である。PL 訴訟ではデュポンに否があったわけではないが PTFE を医療機器向けに供給することは抵抗があるようである。しかし、米国では特別な契約の元、大手企業に対しては供給していると言われている。

図 4.1 に PTFE の流通経路の概略を示した。PTFE は原材料メーカーから直接、医療機器メーカーに販売することは珍しく、通常、素材メーカーに販売される。素材メーカーで加工された後、医療機器メーカーに部材供給される。また、原材料メーカーと素材メーカーおよび素材メーカーと医療機器メーカーの間には販売だけを行う商社が介在する場合もある。そして、医療機器メーカーから別の医療機器メーカーに販売される流通経路もある。これは 2 つの形態があり、第一は OEM 供給である。



図 4.1 PTFE の流通経路の概略

OEM 供給とは生産数量の多い医療機器メーカーが相手先ブランドを用いて販売する形態であり、実質的な市場寡占を目的に戦略的に行われるが、工場の製造設備の余剰を埋める意図で OEM 供給をすすめる企業もある。第二は、製造用部材としての供給である。例えば、縫合糸を製造しているメーカーが別の治療機器を製造しているメーカーに対し、縫合糸とは異なる使用目的、使用用途で同一材料を部材として供給する場合は該当する。2 つの形態の境界は、使用目的、使用用途が同じであるか否かで分別するとわかりやすい。例えば、キット品の製造販売業者として有名なホギメディカルは各医療機器メーカーより OEM 供給としての製品の供給をうけており。一方、内視鏡手術で用いられる結紮スネアはポリアミド（ナイロン）を原材料とするものがあり、縫合目的には使用しないが、縫合糸メーカーから製造用部材として供給を受けている。ただ、製造用部材としての供給については、販売する医療機器メーカーがその事実を知らないということも十分にあり得る。

4.5.2 原材料に関するリスク

前項で原材料の流通経路の概略を説明した。原材料の流通は原材料メーカーと医療機器メーカーが直接行われるのではなく、多くの場合素材メーカーや商社が仲介者として入ることによって、円滑に行われている。原材料メーカーは PL リスクの観点から、工業用途の原材料として販売することが望ましく、そして、医療機器メーカーからの直接のニーズを受けて個別に製品を提案するよりは、既存の商品ラインナップから客先ニーズに合った製品を選択してもらう方が都合がよい。また、医療機器メーカーにとっても、医療用途に使用すると説明することで供給拒否を受けたり、使用方法等について様々な問い合わせを受けることにより、製品開発のスピードが遅くなったりすることは避けたい。

しかし、PL リスクや開発遅延リスクは避けることができたとしても、新たなリスクが発生する可能性がある。例えば、原材料メーカーが製造方法等を変更した場合に医療機器メーカーまでその情報は伝わらず、場合によっては、材料の強度不足や劣化、あるいは耐熱性等に影響を与える可能性も否定できない。また、以前の仕様と異なる不純物や副生成物が混ざるということも想定され、特にインプラントに使用される原材料はどこまで安全性を担保できているか不透明である。そもそも、原材料メーカーにとって、製造方法等の変更について医療機器メーカーに告知することによって、変更スケジュールが遅延したり、様々な評価データを要求されたりするということは、事業収益が小さいにもかかわらず煩瑣であると感じている。このように、原材料

に関するリスクは、あるリスクを回避するために副次的に発生することもある。

医療機器に関するリスクマネジメントは製品開発のタイミングで必ず行われるが、市販後も定期的に見直し実施されている。しかし、製品開発のタイミングで行われるリスクマネジメントは生物学的安全性試験等、審査には不可欠となる高コストな評価も実施している。しかし、市販後におけるリスクマネジメントでは、変更を認識した場合にその変更に関連したリスク評価をするというのが一般的であり、費用対効果を考慮すると合理的なシステムである。従って、医療機器メーカーが変更を認識できなかった場合、リスクマネジメントは機能せず、患者へ何かしらの危害を与える危険性が高まる。このリスクは原材料に関する潜在的な問題であろう。

4.5.3 原材料に関するリスクを避ける仕組み

前項までに原材料に関するリスクについて考察した。特に医療機器メーカーが認識していない原材料の変更については、患者への危害を与える可能性があり重大である。また、この原材料の変更の問題は 4.5.1 項で説明した医療機器メーカーから医療機器メーカーへの流通に関しても発生していてもおかしくはない。そして、海外で製造された医療機器を日本に輸入している場合も含まれるであろう。

原材料変更の問題が起こる原因はいくつか推測できる。おそらく、安全性を主眼にすると、流通経路の理想の姿があるはずだが、実態は様々な要素と結びつき異なる。この

理想の姿と実態を埋め合わせる仕組みが必要になるであろう。下記に想定される原因を示した。

① メーカー間の情報格差

② メーカー間の仕様の認識の違い

筆者は、仕様という言葉の認識が各メーカーで異なっていると考えている。例えば、原材料メーカーが考える仕様は原材料名や分子量ばらつきであったり、分析結果のチャートから得られる値だったりする。素材メーカーは原材料から製造した膜や部品の強度、伸び、寸法であり、医療機器メーカーはこれらを仕様として認識している。つまり、原材料メーカーが化学的な指標を用いているが、医療機器メーカーは物理的な指標で仕様を決定している。また、日本の会社は製造する工場や製造するプロセス条件（温度や時間等）が変更しても仕様変更だと考えている企業も多いが、海外の会社は仕様書に記載された事項以外は仕様ではないと考える会社も多い。また極端ではあるが、製品型番に変更がなければ仕様変更ではないと言った考えも蔓延している。これら仕様の定義については、ある程度の枠組みはあるものの統一的な見解が必要なのではないかと考える。承認申請時には「医療用具の有効性、安全性評価手法に関する国際ハーモナイゼーション研究「医療用具の製造（輸入）承認申請書における原材料記載について」の報告書の送付について」（医療機器審査 No.19 医療機器審査管理室事務連絡平成16年11月15日）¹²⁾を参考に原材料記載を

するのが一般的ではあるが、医療機器向けに入手が容易である原材料のデータベースがあることが望まれる。

昨今、医療機器メーカーが別の医療機器メーカーから部材を供給していることを行政に示すために、「供給証明書」や「陳述書」を要求されることが多い。「供給証明書」等があることで、その部材の生物学的安全性試験の全部もしくは一部が必要なくなるといった費用的なメリットもあり、製品開発をすすめる上で有効な手段である。もちろん、個別の品目仕様については承認申請する企業が責任を持って評価するべきではあるが、重複する共通の評価について効率的に対応することは望ましい。しかしながら、「供給証明書」等があることで行政側は医療機器メーカー間の原材料の紐づけができるメリットはあるものの、形式だけのある種の”合言葉”になることを危惧する。

第3章では高シェアな製品ほど安定供給リスクは高まることを示唆した。医療用途ということで、原材料を供給する企業の参入が減少すれば、必然的に競合が減り、シェアは高まる。医療機器そのものの安全性に加え、安定供給としての安全性の議論が今以上に必要である。

4.6 結語

本章では原材料に関連した課題を抽出するとともに、原材料調達の現状を調査した。特に植込型医療機器に使用される原材料に関しては日米で対応方法が異なっていた。米国ではBAA法の保護の下、PL訴訟からの免責事項に該当しているが、日本ではその他部材と同等の取扱いになって

いた。しかし、BAA法が原材料に関する課題を解決できているわけではなく、企業側の取り組みにより合理的な判断をした結果、安定供給リスクを小さくしている可能性が高い。日本においては行政がガイドブックを発行することにより、以前よりも部材供給に関する課題は致命的ではなくなっているが、植込型医療機器に使用される原材料については未だ根本的な解決策は見つかっていない。

原材料に関するリスクは様々であり、特に仕様変更に伴い、リスクイベントが発生する可能性は高い。これは原材料を製造する企業の持っている情報と医療機器メーカーが持っている情報の格差があることに生じると考えられる。また、海外製造元と国内製造販売業者間の情報格差も同様な状況であり、合理的なリスク評価をする上で十分であるとはいえない。医療機器の製造販売承認を得るためには薬事的なテクニックがあり、安全性を担保しているようにみえるが現実的には不透明である。

原材料に関する課題は多く、すぐには解決できないが国主導でしか対応できないことも多々ある。今後、原材料調達の改善、つまりは製品開発断念のリスクを小さくすることで、より有効で安全な医療機器を上市できる土壌を生むのではないかと考えている。

第 5 章

法規制が安定供給に与える影響

5.1 背景

5.2 本章の目的

5.3 方法

5.3.1 B S E 問題における日米欧の行政対応調査方法

5.3.2 B S E 問題が医療機器へ与えた影響調査方法

5.4 結果

5.4.1 B S E 問題における日米欧の行政対応調査結果

5.4.2 B S E 問題が医療機器へ与えた影響調査結果

5.5 考察

5.5.1 代替品の安定供給

5.6 結語

5.1 背景

日本において、代表的な薬害は血液製剤における後天性免疫不全症候群（AIDS）の問題と、人乾燥硬膜によるクロイツフェルトヤコブ病に関連する問題である。AIDSは医薬品である血液製剤にヒト免疫不全ウイルス（HIV）が混入した問題であり、当時の厚生省は安全対策という点で社会からの非難を受けた。人乾燥硬膜によるクロイツフェルトヤコブ病に関連する問題は、狂牛病（BSE）問題として知られている。人乾燥硬膜は人の死体から採取され乾燥させた製品であり、クロイツフェルトヤコブ病に感染した死体から採取された人乾燥硬膜が混入したことが問題となった。人乾燥硬膜が使用禁止された後はePTFE製人工硬膜が代替品として流通し、BSE問題としてウシから採取した生体材料を使用した医療機器も代替品が必要とされ、腸線縫合糸は合成吸収性繊維を原材料とした縫合糸に置き換わった。現在でも、医療機器はBSE問題に関連した法規制により様々な制約を受けており、薬事法にも生物由来材料に関する項目が明記されている。その影響力は大きく、医療レギュラトリーサイエンスを議論する上で避けては通れないテーマの一つである。

5.2 本章の目的

本章では、BSE問題における日米欧の行政対応を調査した。また、医療機器産業に与えた影響を代替品の有無という安定供給の視点より考察した。

5.3 方法

5.3.1 BSE 問題における日米欧の行政対応調査方法

BSE 問題が発生した経緯と当時の状況について、インターネット検索を用いて、文献および厚生労働省が公表したデータを調査した。そして、日米欧の行政の対応の違いを調査した。また、BSE のリスクに関して当時どのようなリスクマネジメントを実施したのかについても、農林水産省のホームページより情報を入手し、調査を実施した。

5.3.2 BSE 問題が医療機器へ与えた影響調査方法

BSE 問題の対策として、ウシ生体材料を用いた医療機器の製造および輸入が禁止された。中でも、手術に必要な不可欠な縫合糸に関しては腸線縫合糸が規制の対象となり、吸収性プラスチック製縫合糸への置き換えが余儀なくされた。当時の腸線縫合糸の自主回収に関する資料および添付文書等の公開情報を厚生労働省および PMDA のホームページから入手し、腸線縫合糸を取り扱っていた企業の動向について調査した。そして、代替材料として吸収性プラスチック製縫合糸があり、承認状況について調査した。また、人乾燥硬膜の代替材料としては人工硬膜があり、同じく承認状況を調査した。なお、2015 年より PMDA のホームページに高度管理医療機器（クラス 3 およびクラス 4）の添付文書が公開されており、吸収性プラスチック製縫合糸は、該当する一般的名称が『ポリグラクチン縫合糸』、『ポリジオキサノン縫合糸』、『ポリグリカプロン縫合糸』、『ポリグリコネート縫合糸』、『ポリグリコマー縫合糸』および『ポリグ

リコール酸縫合糸』について抽出した。また、人工硬膜は、一般的名称が『合成人工硬膜』に該当するものを抽出した。なお、グンゼ株式会社の吸収性縫合糸に関しては製造専用医療機器として市販されているために PMDA のホームページには公開されていなかったのだが、筆者の知見によりリストに追加した。

5.4 結果

5.4.1 BSE 問題における日米欧の行政対応調査結果

表 5.1 に BSE の発生と安全対策の状況について、年別に当時の経緯まとめた。1986 年に BSE 感染のウシが確認されてから、ウシの飼料に対する規制まで 2 年かかっているものの、1996 年までクロイツフェルトヤコブ病への関連性を認めるまで 10 年かかっていることに比べると短い。クロイツフェルトヤコブ病は発症までの潜伏期間が長く、人への影響を断定するには時間がかかったためである。このことは AIDS の問題と似ており、エビデンスを集めて確証がとれないと規制することが難しいという状況が日本だけではなく、英国でもあると認められた。一方、2000 年に欧州で BSE に感染したウシが大量に確認されてからは、2001 年の日本での BSE に感染したウシの発見から、医薬品、医療機器等の自主回収までの期間は非常に短いといえる。

表 5.1 BSE の発生と安全対策の状況について 1-2)

1986 年 11 月	英国で大量の BSE 感染ウシが発見される。
1988 年 7 月	英国が BSE のウシの肉骨粉をウシに飼料として与えることを禁止。
1996 年 3 月	英国が BSE と v-CJD の関連性を認め、哺乳類の肉骨粉をすべての家畜に使用することを禁止。
	日本では英国産のウシ等由来原料の医薬品等への使用禁止。ウシ等由来原料に関する製造者、原産国、使用部位等の記録を作成保管義務。
1998 年 1 月	英国が医薬品、医療機器等における特定危険部位の使用を禁止。
2000 年 7 月	欧州の BSE の発症が急増。EU が医薬品、医療機器等における特定危険部位の使用を禁止。
	日本では BSE 発生国、BSE 発生高リスク国（欧州）のウシ等由来原料の使用禁止、BSE リスクの高い部位（脳、脊髄、眼、腸、硬膜、胎盤等）の使用禁止。
2001 年 9 月	日本で BSE の症例第 1 号を確認。
	日本を BSE 発生国に分類。BSE 発生国または BSE 発生高リスク国ならびに、BSE 発生国、発生高リスク国、発生低リスク国のいずれにも該当しない国のウシ等由来原料の原則使用禁止。
2001 年 12 月	日本ではウシ等由来原料を使用した医薬品、医療機器等の回収を指示。

次に日米欧における BSE 問題に対する医薬品、医療機器への対応を表 5.2 に比較した³⁾。

表5.2 日米欧におけるBSE問題に対する医薬品、医療機器への対応比較³⁾

規制対象	日本	米国	欧州
ウシの原産国に対する規制	BSEが発生している国及びそのリスクが高い国の原国の反芻動物及びそれらの国で育った反芻動物を原料として医薬品、医療機器等に使用することを認めていない。	BSEが発生している国及びそのリスクが高い国の原産国の反芻動物及びそれらの国で育った反芻動物を原料として医薬品、医療用具等に使用することを認めていない。	BSEのリスクの低い国のウシを用いることが求められている。
ウシの部位に対する規制	臓器のリスクにより、リスクの高い部位の使用を禁止。ただし、羊毛、ラノリン、ゼラチン、乳は適用除外。 ＜使用を行わない部位＞ 脳、脊髄、眼、腸、リンパ節、脾臓、扁桃、硬膜、松果体、胎盤、脳脊髄液、下垂体、副腎又は胸腺（EUの中リスクまでに相当）	使用を禁止する部位の特定は行っていない。ただし、ゼラチン及び乳は適用除外。	臓器をリスクにより4クラスに分類し、ハイクラスの部位の使用を禁止している。 ＜クラスI: ハイリスク＞ 脳、脊髄、眼、（腸）

表 5.2 より、日米では原産国の指定に関してネガティブリストとして、禁止国を挙げているのに対し、欧州ではポジティブリストとして、使用可能国を挙げているのが興味深い。また、部位に対する規制としては、日米欧で大きく異なっており、日本が一番厳しく、欧州ではハイリスクと考えられる、脳、脊髄、眼、腸に限定された。米国では部位に関する規制はなく、原産国に対する規制で十分であるという見解であったことが読み取れた。BSE 発生国である欧州での規制が一番厳しいと考えるのが普通であり、日本の規制は相対的に厳しい。

ウシの原産国、部位に関して、各国でリスクマネジメントを実施した結果、国ごとによる規制を実施していることがわかった。また、食肉分野でも BSE 問題は最優先の課題であり、日本では農林水産省が独自のリスクマネジメントを実施している。リスクマネジメントの結果、国は 3 つのリスク低減措置をとっている⁴⁾。そして最終的には全頭検査を行い、BSE に対する安全性を確保している状況である。

- ① BSE プリオンの侵入リスク低減措置（輸入規制）
- ② BSE プリオンの増幅リスク低減措置（飼料規制等）
- ③ BSE プリオンの暴露リスク低減措置（食肉加工処理）

5.4.2 BSE 問題が医療機器へ与えた影響調査結果

2001 年当時の厚生省は BSE 問題に関連して、ウシ生体材料を用いた医療機器の自主回収の指示をした。化粧品のように品目数は多くはないが、迅速な代替材料への変更な

ど業界関係者に対し、多大な影響を与えている。表 5.3 に自主回収した医療機器（縫合糸）の一覧を示す⁵⁾。

縫合糸は 13 社の企業が自主回収しており、原産国は欧州（フランス）、南米（アルゼンチン・ブラジル）、豪州（オーストラリア、ニュージーランド）であった。とりわけ、外資系企業は当時 BSE 発生国ではない南米、豪州が原産国の原材料を使用していた。外資系企業は欧州での規制もあり、BSE の危険性を知って、欧州以外のウシを原材料にしていたと考えるのが妥当である。一方、国内 4 社に限っては 2000 年まで欧州からの輸入に頼っており、1998 年に英国で医療機器への特定危険部位の使用を禁止したタイミングか、もしくは 2000 年の欧州で BSE 発症が急増したタイミングで然るべき対応が必要ではなかったかと後悔される。

表5.3 自主回収した医療機器の一覧⁵⁾

製品名	会社名	使用部位	原産国
針付腸線縫合糸 滅菌済針付腸線縫合糸 腸線縫合糸 ポリバックカットグット	日本腸線(株)	腸	フランス
カットグット 針付ガット	日腸工業(株)	小腸	フランス、アルゼンチン
腸線縫合糸 針付腸線縫合糸	(株)秋山製作所	小腸	フランス
腸線縫合糸 針付腸線縫合糸	(有)トミツ	腸	フランス
リオフィルカセット 針付きリオフィル	(株)川崎生物科学研究所	腸	ブラジル
針付腸線縫合糸 腸線縫合糸(滅菌済み)	(株)河野製作所	小腸	ブラジル
カットグット(腸線縫合糸) 針付腸線縫合糸	松田医科工業(株)	小腸	ブラジル
ベアー印カットグット糸付縫合針 ベアー印カットグット縫合糸	協和時計工業(株) (現ベアーメディック(株))	腸	オーストラリア
ネスコガット ネスコガットB	(株)アズウェル (現アルフレッサファーマ (株))	腸	ブラジル
ソフトガット	エースクラップジャパン(株) (現ビー・ブラウンエースク ラップ(株))	腸	ブラジル
クロミック カットグット ブレイン カットグット ファスト アブソーピング エンドループ ブレイン エンドループ クロミック	ジョンソン・エンド・ジョンソン (株)	腸	ブラジル
D&Gカットグット サージタイ(クロミックガット) サージタイ(ブレインガット) サージガット(クロミック) サージガット(ブレイン)	タイコ・ヘルスケアジャパン (株) (現コヴィディエンジャパン (株))	腸	ブラジル、オーストラリ ア、ニュージーランド
針付腸線縫合糸 腸線縫合糸	日本ビー・エス・エス(株) (現ビー・ブラウンエースク ラップ(株))	腸	ブラジル、アルゼンチン

BSE 問題により、腸線縫合糸は吸収性プラスチック製縫合糸への置き換えを余儀なくされた。円滑に移行できた企業もあれば、承認を取得していなかったために市場から撤退した企業もあり、国民への安全性以上に業界へ与えた影響は大きい。

表 5.4 に代替材料である吸収性プラスチック製縫合糸の承認状況を各社の添付文書等の公開情報⁶⁾を元に調査した結果を示す。多くの企業が BSE 問題が顕在化する以前から承認を取得しており、腸線縫合糸の自主回収を決めた背景には代替材料の確保という点が考慮されていたと推察する。

表 5.3 から表 5.5 より、承認を取得していなかったために市場から撤退した企業がいくつかあることがわかった。日本腸線、秋山製作所、トミッツ、協和時計機械工業（現ベアーメディック）、川崎生物科学研究所、日本ビー・エス・エス（現ビー・ブラウンエースクラップ）が該当している。なお、ベアーメディックやビー・ブラウンエースクラップは後年、承認を取得して市場に再参入したが、既に市場はジョンソン・エンド・ジョンソンとコヴィディエンジャパンが寡占している。

表5.4 外資系企業の吸収性プラスチック製縫合糸の承認状況⁶⁾

販売名(一般的名称)	会社名	承認取得年
バイクリル (ポリグラクチン縫合糸)	ジョンソン・エンド・ジョンソン(株)	1982年
PDS縫合糸 (ポリジオキサノン縫合糸)		1986年
モノクリル (ポリグリカプロン縫合糸)		1993年
バイクリルプラス (ポリグラクチン縫合糸)		2008年
PDSプラス (ポリジオキサノン縫合糸)		2011年
マクソン (ポリグリコネート縫合糸)	コヴィディエンジャパン(株)	1986年
ポリゾーブ (ポリグリコマー縫合糸)		1993年
バイオシン (ポリグリコマー縫合糸)		1997年
カプロシン (ポリグリコマー縫合糸)		2009年
モノプラス (ポリジオキサノン縫合糸)	ビー・ブラウンエースクラップ(株)	2008年
サフィール (ポリグリコール酸縫合糸)		2009年
モノシン (ポリグリコネート縫合糸)		2009年

表5.5 国内企業の吸収性プラスチック製縫合系の承認状況⁶⁾

販売名(一般的名称)	会社名	承認取得年
吸収性縫合系 (ポリグリコール酸縫合系)	ゲンゼ(株)	1985年
メディフィットC (ポリグリコール酸縫合系)	(株)ジェイ・エム・エス	1986年
オペポリックス (ポリグリコール酸縫合系)	アルフレッサファーマ(株)	1987年
オペポリックス II (ポリグリコール酸縫合系)		1993年
モノディオックス (ポリジオキサノン縫合系)		2005年
エムソーブ (ポリグリコール酸縫合系)	松田医科工業(株)	1995年
PGA縫合系-K (ポリグリコール酸縫合系)	河野製作所(株)	1996年
サージソーブ (ポリグリコール酸縫合系)	日腸工業(株)	1998年
マニーPGA (ポリグリコール酸縫合系)	マニー(株)	2001年
クレイヨン (ポリグリコール酸縫合系)	ケイセイ医科工業(株)	2002年
ポリニューロン (ポリジオキサノン縫合系)		2008年
PGCL縫合系 (ポリグリカプロン縫合系)		2010年
モノスティンガー (ポリジオキサノン縫合系)	(株)ベアーメディック	2010年

腸線縫合糸と並んで、BSE 問題の影響を受けた医療機器の中に合成人工硬膜がある。合成人工硬膜は人乾燥硬膜の代替材料として使用されているが、当時の販売企業の過失もあり BSE 問題から薬害へと発展した事例である。表 5.6 に合成人工硬膜の承認状況をまとめた⁶⁾。

表 5.6 合成人工硬膜の承認状況

販売名	会社名	承認取得年
ゴアテックス ePTFE パッチ II	日本ゴア(株)	1985年
ゴアテックス人工硬膜		2001年
ゴアテックス人工硬膜 MVP		2005年
フルオロテックスデュラ	マッケ・ジャパン(株)	2001年
シームデュラ	グンゼ(株)	2007年

2000 年に EU おいて特定危険部位を医薬品、医療機器等に使用できなくなった時点では合成人工硬膜は”ゴアテックス ePTFE パッチ II”しか存在しなかった。つまり、代替品は少なく、さらに海外からの輸入に頼っていた。したがって、安定供給という視点ではリスクは高まっていたといえる。

5.5 考察

5.5.1 代替品の安定供給

医薬品、医療機器等においては、ウシ生体材料を輸入制限することによりリスク低減措置を実施している。しかし、

食肉では完全に輸入制限をかけることは、外交政策的にも難しい面がある。そして、国民の理解を得ることも難しい。そのため、BSEに関連したリスク評価は常に研究されており、現在でも全頭検査の必要性について多くの議論がある。一方、医薬品、医療機器等については、原則、使用を禁止することで最悪の事態は回避されたが、欧米に比べて厳しすぎる規制によって自主回収を余儀なくされ、また代替品である吸収性プラスチック製縫合糸は主に海外製であるため、新たな安定供給に関するリスクが浮き彫りとなっている。

代替品としての合成人工硬膜である”ゴアテックス ePTFE パッチⅡ”は元々、心臓血管外科向けに開発した製品であり、同一材料を使って、適用範囲を広げたというのが現実である。また、日本で BSE が社会問題として取り上げられた 2001 年には、”ゴアテックス人工硬膜”と”フルオロテックスデュラ”が承認取得している。しかし、いずれも外資系企業であり、日本国内で製造、供給できる会社は存在しなかった。2007 年に”シームデュラ”が承認取得するまでの 6 年間、有事の際の安定供給に関しては懸念が残る状況であった。

5.6 結語

BSE 問題に関して、当時の状況と自主回収の状況をまとめた。また、代替材料としての吸収性プラスチック製縫合糸と合成人工硬膜の承認状況をまとめた。厚生省が指示した医薬品、医療機器の自主回収については、欧米よりも厳

しく、特定危険部位以外の部位を使用していたとしても自主回収の対象としていることがわかった。リスク予防原則に従うと、正しい判断であったと解釈することができるが、一部の企業には市場からの撤退などの経済的損失を与えている。

代替製品の品種が多様であった吸収性プラスチック製縫合糸は安定供給の点からある程度の余裕があったと見られるが、合成人工硬膜については、外資系企業が供給する状況が長く続き、安定供給に懸念があったことは否定できない。また、吸収性プラスチック製縫合糸の主原料は海外からの調達为主であり、製品だけではなく原材料としても安定供給に対する不安材料があった。

本章では、日米欧で BSE 問題へのリスク低減措置が異なっており、一部の企業に対する不利益があったことがわかった。しかし、患者への安全性という点においては一定の成果を上げていることがわかった。また、代替材料への移行は速やかに行われ、事業の拡大に恩恵を得た企業がある一方、安定供給という点において、リスクが高い状況であることがわかった。そして、現在でも外国での製造が主であるため、突然の供給不安は起こる可能性がある。

第 6 章

安定供給を阻害する要因

- 6.1 本章の目的
- 6.2 安定供給を阻害する要因
- 6.3 国と民間の取り組み
- 6.4 本研究の限界
- 6.5 結語

6.1 本章の目的

第 2 章で述べた”患者とリスクマネジメントの実施者の利害関係が異なる場合、患者が不利益を被る可能性がある”という仮説に基づき、第 3 章から第 5 章までに安定供給に関連した 3 つの事例を取り上げた。本章では、この仮説と 3 つの事例との関係性について総括し、安定供給を阻害する要因についての考察を行った。

6.2 安定供給を阻害する要因

第 3 章では、医療機器の包装材料として使用されているポリエチレン不織材の事例を取り上げた。ポリエチレン不織材は滅菌袋として使用され、その市場寡占率は米国では 8 割と高い。市場寡占率が高い製品は原材料の大量購買による調達コストの低減や生産設備の稼働率を高めることができるため、製造原価を安く抑えることができる。しかし、市場寡占率が高いことにより、安定供給リスクが高まることを本論文では示した。もし地震や火災などの災害が発生したならば、医療機器の供給が一定期間滞ることが予想され、その期間に適切な医療を受けることができず、特定の患者の医療の質を下げる可能性がある。製造メーカーは安定供給を実現するために製造拠点の追加や製造ラインを増設することを検討するが、そのリスクマネジメント費用は最終的に製品価格に上乗せされ、患者の負担となる。

第 4 章では、医療機器分野における原材料調達の難しさについて PTFE の事例を取り上げた。日本においては、原

材料メーカーが医療機器メーカーに、直接原材料を供給することは製造物責任に関する課題があり否定的である。特にインプラントと呼ばれる植込型医療機器では過去に医療事故が発生しており、訴訟に対応する費用が高額となることが予想されているため、企業側のリスクマネジメントの一環として、医療機器メーカーに、直接材料供給をしないといった対応をとっている材料メーカーが多い。このことにより、間接的に材料を調達している医療機器メーカーが原材料の製造拠点の変更や添加剤の変更など、物性を変化する可能性がある仕様変更情報を入手することができない。そのため、生物学的に安全であるか明らかではない材料を患者に接触させている危険性がある。また、製品開発においては材料調達の失敗が原因により上市を断念することもあり、本来その医療機器を必要としている患者に対する医療の質は下がっている。

第 5 章では、BSE 問題に関する事例を取り上げた。BSE 問題では当時の厚生省が世界初の BSE 発生国である欧州よりも厳しい対策を講じた。リスク予防原則としては適切であると解釈できるが、医療機器の安定供給の点からは新たなリスクを生むこととなった。特に合成人工硬膜を供給できるメーカーは外資系企業しかなく、その後 6 年間に及びその状況が続いた。もし何らかの災害により、供給停止の事態に陥ると治療できない患者が出てくると予想でき、医療の質を下げる可能性があったと容易に推察できる。

3 つの事例に関して、リスクマネジメント実施者と新たに

発生したリスクを表 6.1 にまとめた。

表 6.1 リスクマネジメント実施者と新たに発生したリスク

事 例	リスクマネジメント実施者	新たなリスク
滅菌袋の事例	企 業 (デュポン社)	滅菌済医療機器の 供給停止
PTFE の事例	企 業 (PTFE の原材料メーカー)	植込型医療機器の 製品開発の中断
BSE の事例	行 政 (厚生省)	合成人工硬膜の 供給停止

表 6.1 より、患者以外の企業、行政がリスクマネジメントすることにより、患者へ新たなリスクが発生していることがわかった。それぞれのリスクマネジメント実施者が適切な判断に沿って対応策を決断しているが、患者に対する影響を多面的に考慮していなかったためにこのような事態が発生していたと考察する。特に BSE の事例については、患者にクロイツフェルトヤコブ病の薬害を拡大させないためにとった行動ではあるが、手術を受けることによる患者に及ぼすメリットを考慮していなかったといえる。

3 つの事例から導かれるおのおのの課題はその課題間で原因と結果による因果関係があると考えられる。例えば、BSE 問題における合成人工硬膜の供給不安については、原材料の部材供給拒否の影響をうけている。部材供給拒否の問題がなければ、代替品を迅速に市場に投入することがで

きる。また、滅菌袋の事例は高シェアになることで安定供給のリスクが高まっていると説明したが、代替品があればそれほど高シェアにはならず、安定供給のリスクは高まっていない。また、代替品が多くある製品であれば、行政側が過剰とも思えるリスク回避手段を選択したとしても患者への影響はそれほど大きくない。つまり、本研究で取り上げた事例は個々に独立した解決策があるわけではなく、思わぬ対応が解決への糸口になると期待する。

以上より、安定供給を阻害する原因の一つとして、リスクマネジメントの弊害を挙げることができた。

6.3 国と民間の取り組み

前項では安定供給を阻害する要因として、リスクマネジメントの受益者が異なることで、利害関係が一致しない場合に安定供給を阻害する可能性があることを示唆した。安定供給を実現するためには、患者を中心としたリスクマネジメントをするべきだが、理想と現実には常に乖離がある。

この乖離を小さくするためには、国および民間としてどのような取り組みが考えられるか考察した。そもそも安定供給というと、エネルギー、食糧などを連想させる。エネルギーについては、経済産業省が原子力に変わる新エネルギーを模索しており、太陽光発電に対しては補助金や税制優遇を予算化しており、空前の追い風が吹いている。また、食糧については、農林水産省が六次産業化をすすめており、国内農家が2次産業、3次産業に参入することを推し進めて、

さらには輸出に対しても積極的に支援している。以前であれば、関税などの規制によって、業界への新規参入を妨げるといった保護政策をとっていたが、昨今の政策は規制緩和や従来にはない多様性を重視したものとなっている。一方、医薬品・医療機器の安定供給については、インフルエンザなどの感染症対策を除けば、各企業、各医療機関の施策に頼っていることは否めない。

表 6.2 に筆者が考える国と民間で取り組むべき施策の例を列挙した。国と民間の施策は大きく 3 つに体系化することができる。

表 6.2 国と民間の取り組むべき施策の例

分類	国	民間
天災	<ul style="list-style-type: none"> ・ 備蓄 ・ 代替品（後発品）の上市支援 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 備蓄 ・ 余剰の生産設備 ・ 代替工場の登録
原材料調達	<ul style="list-style-type: none"> ・ 原材料データベースの構築 ・ 新規材料を用いた製品の評価および上市支援 ・ 承認基準の整備 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 原材料の使用前例、仕入先の公開 ・ ISO14971 の改訂 ・ 承認基準策定の支援
リスクコミュニケーション	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療情報の公開 ・ 供給不安の可能性がある製品の公開 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 添付文書情報の公開 ・ 調達先原産国の公開

第一は情報の公開である。情報とは、日本や海外で承認されている医療機器にはどのような製品があり、どのような治療をすることが可能なのか、また、それらの安全性はどのレベルなのかという情報である。そして、それらの治療にはどの程度の費用がかかっているかということも含まれる。情報公開により安全性については科学的根拠を求められ、同時に経済性も議論されることとなる。

第二は上市の支援である。これは代替品（後発品）および新規材料を用いた製品の評価を含む。また、原材料データベースを構築することで、使用前例がある材料に関しては容易に調達することが可能になる。さらには、ISO14971の改訂や承認基準の整備も支援に含まれる。

第三は余剰の確保である。費用対効果だけに頼った効率的な経営を目指すと余剰は悪となる。しかし、余剰を多様性と解釈すると、事業継続の上では安定を意味する。例えば、BSE問題による自主回収時に多様な製品群を持ち合わせていたジョンソン・エンド・ジョンソンやコヴィディエンジャパンはその後、市場を寡占することに成功している。一方、腸線縫合糸しか承認がなかった企業は一夜にして、事業の柱を失ってしまった。

以上は一例に過ぎず、その他にも有用な製品に対しては、国が金銭的な支援をもっとするべきとの意見もあり得る。しかし、有用であるかの判断基準は非常に難しく、どのように判断すればいいかについては未だ最善策は見つかって

いない。

6.4 本研究の限界

本研究では、“患者とリスクマネジメントの実施者の利害関係が異なる場合、患者が不利益を被る可能性がある”という仮説に合致する事例を収集した。その反面、企業や行政側でのリスクマネジメントが患者の医療の質を向上させる事例も多くある。従って、“リスクマネジメントをすればするほど、患者への不利益を招いている”というわけではない点に留意が必要である。また、リスクマネジメントは定量的および定性的な両視点より評価されるべきではあるが、最終的なリスク判定とリスク低減措置の選択については人為的な要素が入る。そのため、利益相反は少なからず存在し、選択におけるバイアスを完全には取り除くことは難しい。技術的に専門性が高まれば高まるほど関係者が限定され、利益相反の影響は受けやすい。国民へのリスクの開示といったリスクコミュニケーションも選択の一つであるが、利益相反があるという前提でリスクマネジメントの手法論を検討することも議論の価値がある。

6.5 結語

患者とリスクマネジメントの実施者の利害関係が異なる場合、患者が不利益を被る可能性がある事例は少なからず存在するといえる。リスクマネジメントは実施者側の一方的な視点で判断するではなく、多面的な解釈による決断が

必要である。また、適正なリスクマネジメントに見えたとしても、利益相反などによるバイアスを取り去ることは難しく、利益相反を考慮したリスクマネジメント手法も検討の余地がある。

第 7 章

結 論

- 7.1 本研究の成果
- 7.2 本研究の意義
- 7.3 今後の展望

7.1 本研究の成果

本研究では、医療機器のリスクマネジメントについて安定供給の視点より、3つの事例を取り上げ、医療機器に内在する課題を明らかにした。

第1章では医療機器が抱える顕在化している課題を抽出した。また、医療を安定的に提供するといった社会に対する安全性について、問題点の解決のために必要な策を提案し、患者の医療の質が向上するようにあるべき姿に調整する重要性を示すことを目的とした。

第2章ではリスクマネジメントの問題点を抽出し、リスクマネジメントの受益者がそれぞれ患者とリスクマネジメントの実施者で利害関係が異なる場合、患者に不利益が被る可能性があることを仮説とした。

第3章では医療現場でよく使われるポリエチレン製滅菌袋の仕様変更の事例を調査した。想定されるシナリオによっては、日本市場において約610億円の医療機器生産金額の減少の懸念があることを示した。また、機会損失リスクを市場シェアと増産能力によって算出する手法を検討し、 $R = (B \times S1) / (S1 + \alpha - 1)$ という式を導出した。

第4章では原材料調達に関してポリテトラフルオロエチレンの事例を調査した。部材供給拒否に関して、4つの原因（法規制・事業収益・風評被害・経営者への配慮）にまとめられることを示した。原材料に関する問題は情報格差や仕様の認識の違いによって引き起こされることを示し

た。

第 5 章では、日本において BSE 対策として一部の生物由来の医療機器の使用が禁止された事例を調査した。日本の対応は欧米よりも厳しく、特定危険部位以外の部位も自主回収の対象としていることを示した。リスク予防原則に従うと、正しい判断であったと解釈できるが、一部の企業には経済的損失を与えていることを示した。合成人工硬膜については外資系企業が供給する状況が長く続き、安定供給に懸念があったことを示した。

第 6 章では、第 3 章から第 5 章までの事例について総合的に考察した。3 つの事例から導かれるおのこの課題は、その課題間で原因と結果による因果関係があることがわかった。そして、安定供給を阻害している原因として、リスクマネジメントの弊害があることが指摘された。

最後に、医療機器に内在する課題を下記に示す。

★ 内在する課題

患者とリスクマネジメントの実施者の利害関係が一致しない場合、リスクマネジメントを実施すると患者が不利益を被る可能性がある
--

ISO14971 ではリスクとは、『(患者への) 危害の発生確率とその重大さの組合せ』と定義されているが、企業活動に

においてはリスクは ISO31000 で定義されている『目的に対する不確かさの影響』や、世論としての『安全性を揺るがす事象』など、異なる解釈がなされている。また、ISO14971 ではリスクマネジメントによって恩恵を受ける対象は患者であるが、ISO31000 では事業継続を目的としているため、リスクマネジメントによって恩恵を受ける対象は会社などの組織である。したがって、患者、会社などの組織を包含する社会全体に対する安全性として、安定供給についてのリスクマネジメントを調査すると、患者と会社などの組織の利益相反がある事例において、医療機器のリスクマネジメントである ISO14971 を遵守するだけでは適切なリスクマネジメントを実施できないことがわかった。今後、患者を含む社会全体が恩恵を受けることができる新しいリスクマネジメント手法およびリスク評価方法が必要不可欠である。

7.2 本研究の意義

本研究は医療機器の安定供給におけるリスクマネジメントの方法論についてさらなる議論を導くものであり、そして医療機器の安定供給、ひいては医療安全に貢献することが期待されている。また、医療機器の機能的な安全性に留まらず、安定供給を目指したサプライチェーンを含む社会全体に対する安全性について、レギュラトリーサイエンスの視点により、科学的根拠に基づいて、あるべき姿に調整

する重要性を示すことができた。

7.3 今後の展望

医療機器のリスクマネジメントである ISO14971 の視点のみで、社会全体をリスクマネジメントするのは限界がある。今後、ISO31000 で要求されている事業継続の視点や国民への説明責任といったリスクコミュニケーションの視点など、新たな視点を取り入れた改訂版 ISO14971 が望まれる。とりわけ、ISO14971 と ISO31000 のリスクの定義や解釈について、同義とすることにより患者へ不利益は軽減されるため、すみやかに議論することを期待する。

参考文献

第一章

- 1) 「医療イノベーション 5 か年戦略」, 首相官邸, 平成 24 年 6 月 6 日
- 2) 「革新的医薬品・医療機器創出のための 5 か年戦略」, 文部科学省・厚生労働省・経済産業省, 平成 19 年 4 月 26 日
- 3) 「World Population Prospects: The 2012 Revision」, <http://esa.un.org/wpp/>, 最終アクセス 2015 年 1 月 11 日
- 4) Annual Report on Statistics of Production by Pharmaceutical Industry in 2012, published by the Ministry of Health, Labor and Welfare.
- 5) 「医薬品産業ビジョン 2013」, http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iryou/shinkou/dl/vision_2013a.pdf, 最終アクセス 2015 年 5 月 31 日
- 6) 「オリンパス：投資家情報」, <http://www.olympus.co.jp/jp/ir/summary/segment/5year/index.jsp>, 最終アクセス 2015 年 1 月 11 日
- 7) 「有価証券報告書 2014 年 3 月期（テルモ株式会社）」, http://www.terumo.co.jp/archive/asr/AssetSecuritiesReport_14Q4.pdf, 最終アクセス 2015 年 1 月 11 日
- 8) 「ニプロ：業績ハイライト」, <http://www.nipro.co.jp/ja/ir/highlight/index.php>, 最終アクセス 2015 年 1 月 11 日
- 9) 内山充, Regulatory science, 全厚生職員労働組合同立衛生試験所支部ニュース Oct.18(1987), 272, pp.1-4

- 1 0) 内山 充, Regulatory Science のすすめ, 水質汚濁研究(1987),
Vol.10, No.9, p519
- 1 1) 内山 充, レギュラトリーサイエンスの提唱, Phama Tech
Japan(1993), 9(1), pp.14-15
- 1 2) 齋尾 武郎、栗原 千絵子, レギュラトリーサイエンス・ウォー
ズ, Clin.Eval(2010), 38(1), pp.177-187
- 1 3) 中島 貴子, 化学と環境問題ーレギュラトリーサイエンスの視
点から, 化学史研究(2001), 28(2), pp.142-143
- 1 4) 浦島 邦子, 科学技術政策をめぐる米国の科学者たち, 科学技
術動向(2004)12月号,
<http://data.nistep.go.jp/dspace/bitstream/11035/1560/1/NISTEP-STT045-47.pdf>, 最終アクセス 2015 年 1 月 21 日
- 1 5) 小林 信一, 社会技術概論, pp.40-53, 放送大学教育振興会
(2007)
- 1 6) Weinberg AM, Science and trans-science, Minerva(1972),
10(2), pp.209-222
- 1 7) Jasanoff S, The Fifth Branch: science advisers as
policymakers. Cambridge and London, Harvard University
Press(1990)
- 1 8) 中野 壮陸他, デバイスラグの定義と測定, 医機学(2009),
79(5), pp.1-13
- 1 9) The Japan Federation of Medical Devices Association
(JFMDA), (Report of Study on Medical Devices Stable
Supply: East Japan Earthquake Earlier and Later),
http://www.jfmda.gr.jp/other/pdf/120123_01_01.pdf,
(accessed 2014-10-26).

20) 「経済産業省：風評被害について」,

<http://www.meti.go.jp/committee/materials2/downloadfiles/g90220b04j.pdf>, 最終アクセス 2015 年 6 月 6 日

第二章

1) 「医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」, 厚生労働省令第 169 号, 平成 16 年 12 月 17 日

2) 「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理（GMP/QMS）に係る省令及び告示の制定及び改廃について」, 薬食監麻発第 0330001 号, 平成 17 年 3 月 30 日

3) 「医療機器のリスクマネジメントの標準化動向」,
http://home.jeita.or.jp/tsc/jeita_review/JEITA_Review0509.pdf, 最終アクセス 2014 年 12 月 29 日

4) 「リスクマネジメント規格の動向」,
http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/mdrrc/project/files/int_sympo_ichikawa.pdf, 最終アクセス 2014 年 12 月 29 日

5) 実践的リスクマネジメント研究会編, “リスクマネジメントの実践ガイド – ISO31000 の組織経営への取り込み”, p.12, 日本規格協会(2010)

6) 「ISO13485 医療機器 GMP 規定解説」,
<http://www.businessbridge.jp/column/column15/>, 最終アクセス 2014 年 12 月 29 日

7) 「ICH の歴史」, <http://www.pmda.go.jp/ich/history.htm>, 最終アクセス 2014 年 12 月 29 日

- 8) 萩原睦幸, ” よくわかる ISO13485 – 医療機器の品質マネジメントシステム – ” , p.55, オーム社(2005)
- 9) 「品質保証と QMS の歴史」,
<http://www.e-nak.net/qms/QMShistory.pdf>, 最終アクセス
2014 年 12 月 29 日
- 10) JIS T 14971:2003, 医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用, 日本規格協会(2003)
- 11) 日本規格協会編, ” 対訳 ISO31000:2009(JIS Q 31000:2010) リスクマネジメントの国際規格[ポケット版]”, pp.36-71, 日本規格協会(2010)
- 12) 萩原睦幸, ” よくわかる ISO13485 – 医療機器の品質マネジメントシステム – ” , p.45, オーム社(2005)

第三章

- 1) Data for the period 2010-11 published by Japan Automobile Manufacturer Association (JAMA), <http://www.jama.or.jp/>, (accessed 2014-10-26).
- 2) The Japan Federation of Medical Devices Association (JFMDA), (Report of Study on Medical Devices Stable Supply: East Japan Earthquake Earlier and Later), http://www.jfmda.gr.jp/other/pdf/120123_01_01.pdf, (accessed 2014-10-26).
- 3) <http://www.tyvek.co.jp/medical/protocol/>, (accessed 2014-10-26).
- 4) Notification No.1023001 issued by the Director of Office of Medical Devices Evaluation, Evaluation and Licensing

- Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau,
Ministry of Health, Labor and Welfare, as of October 23,
2008.
- 5) BSI Assurance UK Limited, (Letter of Dupont Tyvek
Packaging Transition), as of March 22, 2012.
- 6) Annual Report on Statistics of Production by
Pharmaceutical Industry in 2012, published by the
Ministry of Health, Labor and Welfare.
- 7) Seminar hosted by Dupont-Asahi Flash Spun Products Co.,
Ltd. on June 3, 2014

第 四 章

- 1) 「生物学的安全性評価の基本的な考え方に関する参考資料に
ついて」, 事務連絡医療機器審査 No.36, 平成 15 年 3 月 19
日
- 2) 「Perfluorooctanoic Acid(PFOA) and Fluorinated Telomers」,
<http://epa.gov/oppt/pfoa/>, 最終アクセス 2015 年 5 月 31 日
- 3) 日吉和彦, ディスポ製品開発における部材供給の諸問題につ
いて, 医機学(2009), 79(5), pp.40-47
- 4) 松村晴夫, 医療機器産業は素材産業から見て魅力的か, ARC
レポート RS-904(2009)
- 5) 「医療機器の安定供給の確保に関する研究」総括報告書, 平
成 21 年度厚生労働科学研究費特別研究事業(2010)
- 6) 経済産業省商務情報政策局医療・福祉機器産業室, 「医療機
器分野への参入・部材供給の活性化に向けた研究会報告書」,
平成 22 年 3 月

- 7) 日本医療機器産業連合会医療機器安定供給タスクフォース,
「医療機器安定供給に関する報告書」,
<http://www.jfmda.gr.jp/other/index.html>, 最終アクセス
2015 年 6 月 7 日
- 8) 日吉和彦, 医療機器産業活性化に向けた製造物責任の考察,
医療機器産業研究所リサーチペーパー No.11(2014)
- 9) Katherine L. Frazier, The What? The Biomaterials Access
Assurance Act, For The Defense(2009), 51(7), pp.52-69
- 10) 「Assessing Protections for Biomaterials Suppliers 12 Years
After the Biomaterials Access Assurance Act」,
<http://www.mwe.com/info/news/wp1110b.pdf>, 最終アクセス
2015 年 7 月 15 日
- 11) 「医療機器の原材料の変更手続きについて」, 薬食機発 0329
第 7 号, 平成 25 年 3 月 29 日
- 12) 「医療用具の有効性、安全性評価手法に関する国際ハーモ
ナイゼーション研究「医療用具の製造（輸入）承認申請書に
おける原材料記載について」の報告書の送付について」, 事
務連絡医療機器審査 No.19, 平成 16 年 11 月 15 日

第五章

- 1) 「BSE 問題におけるレギュラトリーサイエンスの活かし方と
危機管理」,
http://www.pmrj.jp/publications/02/shiryo_slides/RS_shiryo20120131-1.pdf, 最終アクセス 2015 年 6 月 7 日
- 2) 「BSE の脅威について理解する（仮訳）」, 農業・食品産業技
術総合研究機構ホームページ,

<http://www.naro.affrc.go.jp/niah/bse/explanation/threat/030232.html#no10>, 最終アクセス 2015 年 5 月 31 日

- 3) 「BSE に対する医薬品、医療用具等の分野での対応比較表」, 厚生労働省ホームページ,

<http://www.mhlw.go.jp/topics/2001/0110/tp1002-9b.html>, 最終アクセス 2015 年 5 月 31 日

- 4) 「牛海綿状脳症(BSE)対策の見直しに係る食品健康影響評価②の概要」, 内閣府食品安全委員会ホームページ,

http://www.fsc.go.jp/sonota/bse/bse_hyoka_gaiyo_1305.pdf, 最終アクセス 2015 年 5 月 31 日

- 5) 「BSE に関するリスクのクラス分類表に基づく報告および回収の状況」,

<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/03/dl/h0328-1b.pdf>, 最終アクセス 2015 年 5 月 31 日

- 6) 「医療機器情報検索」, PMDA ホームページ,

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiSearch/>より検索, 最終アクセス 2015 年 5 月 31 日

業績一覧

(2015 年 7 月 1 日 現在)

論文 論文	<u>Akira Kokubo</u> , Hiroshi Iseki, Ken Masamune, Risks to the Stable Supply of Medical Devices from the Perspective of Regulatory Science, Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Vol.46(6), pp.400-406、(2015 年 6 月)
論文	関根功、 <u>小久保明</u> 、湯浅真、電気防食におけるステンレス鋼の防食限界電位の検討(第2版):防食限界電位を決定するパラメータの比較と破断時間予測の可能性、材料と環境 48(10)、pp.660-663、(1999 年 10 月)
学会発表 学会発表	<u>小久保明</u> 、正宗賢、伊関洋、医療機器の安定供給に関する研究 - 滅菌袋の事例 - 、日本生体医工学会 第8回RS専門別研究会、東京、2014 年9月27日
学会発表	<u>小久保明</u> 、湯浅真、関根功、人工海水中での電気防食による二相系ステンレス SUS329J4への影響、材料技術研究協会 1998年度材料技術研究協会討論会、東京、1998年12月5日
学会発表	<u>小久保明</u> 、湯浅真、海野武人、浅見徹、関根功、電気防食によるステンレス鋼への影響とその防食限界電位の検討(第4報)、腐食防食協会 第44回材料と環境討論会、仙台、1997年9月30日
講演 講演	<u>小久保明</u> 、技術経営特論、東京理科大学大学院工学研究科、東京、2011年10月20日
講演	吉田たかよし、川原靖弘、橘高薫、鈴木康司、池田幹、 <u>小久保明</u> 、頸動脈冷却による脳機能への生理的効果の検討、第7回人間情報学会講演会、東京、2011年6月15日
講演	<u>小久保明</u> 、技術経営特論、東京理科大学大学院工学研究科、東京、2010年10月28日
講演	<u>小久保明</u> 、技術経営特論、東京理科大学大学院工学研究科、東京、2009年10月22日
著書 著書	吉田たかよし、川原靖弘、橘高薫、鈴木康司、池田幹、 <u>小久保明</u> 、渡辺小絵、板生清、集中力を高めたければ、脳を冷やせ!、ワニブックス (2011 年 7 月)
著書	松島茂、遠藤咲智子、 <u>小久保明</u> 、反町和子、西浦寛、技術系経営者論 技術系経営者への道 (株)チップワンストップ高乗正行社長に学ぶ、東京理科大学専門職大学院MO T研究センター (2009 年 3 月)

特許 特許	鈴木裕、池田幹、 <u>小久保明</u> 、手術用器具等の体内導入案内具、特開 2011-062429
特許	<u>小久保明</u> 、村田昭浩、中島卓哉、清水武士、振動子、振動子の製造方法、および電子機器、特開 2007-088639
特許	<u>小久保明</u> 、露光装置、レチクルおよび露光方法、特開 2006-332517
特許	佐藤俊英、 <u>小久保明</u> 、茂筑寛士、半導体装置の製造方法、フォトマスク、合わせ検査マーク、特開 2005-235996
特許	<u>小久保明</u> 、露光装置及び露光方法、特開 2005-191060
特許	<u>小久保明</u> 、レチクルおよび半導体装置の製造方法、特開 2005-157223
特許	<u>小久保明</u> 、レチクルおよび半導体装置の製造方法、特開 2005-157222
特許	<u>小久保明</u> 、半導体装置および半導体装置の製造方法、特開 2004-111532
特許	<u>小久保明</u> 、フォトマスク、特開 2004-109346
特許	<u>小久保明</u> 、フォトマスク、特開 2004-109345

謝 辞

本研究を進めるにあたり、多大なるご指導を頂きました東京女子医科大学教授の正宗 賢先生に心より感謝申し上げます。先生には幾度となく、ご多忙にもかかわらず、お時間を割いてご指導頂きましたことを厚く御礼申し上げます。

著者が東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院に入学する機会を与えて頂き、さらには研究の方向性を模索していた中、ご指導して頂きました早稲田大学教授の伊関 洋先生にも深謝いたします。伊関先生には研究内容の指導はもちろんのこと、医療機器業界の有識者の方々を数多くご紹介いただき大変お世話になりました。

同じく副査としてご指導頂きました早稲田大学の岩崎清隆先生に深く感謝を申し上げます。論文の推敲にあたり、大変丁寧にご指導賜りましたこと有難く感じております。

レギュラトリーサイエンスという学際的かつ未知なる分野においてご指導とご助言賜りました東京女子医科大学教授の大和雅之先生、有賀 淳先生、飯室 聡先生、早稲田大学教授の梅津光生先生、笠貫 宏先生、池田康夫先生、武岡真司先生には、教育者として心から尊敬するとともに、労をいとわずご指導頂きましたことを、大変感謝しております。そして、軽部裕代先生には親身にご支援頂き感謝いたします。

また、東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院共同先端生命医科学専攻の第三期生として、貴重なご助言を頂きました秋山省一さん、濱畑長友さん、北奈央子さん、中山慶一さん、大城千鶴さん、小野村章さん、大津良司さん、島津昭彦

さん、反町和子さん、高瀬 守さん、露木健一郎さんに深く感謝いたします。第四期生の後藤昌也さん、飯島一雄さん、井川太介さん、岩石千枝さん、河本幸義さん、北脇涼太さん、小林真理さん、松本啓介さん、松本 徹さん、中崎知道さん、第五期生の平野朝士さん、第六期生の伴 知晃さん、小島成浩さん、第一期生の毛利光子氏、第二期生の池田 幹氏、越後雅博氏、青木郁香氏、森清隆氏ならびに諸先輩方には研究へのご助言、励ましを頂き有難うございました。本大学院での出会いを大切にしていきたいと思います。

そして、学外からご支援してくださいました東京理科大学の西野和美先生、東京大学名誉教授の板生清先生、横浜国立大学の大沼雅也先生には大変感謝しております。

最後に、著者をあらゆる面で支えてくれた妻の和子と、仕事と研究の合間に笑顔で和ませてくれた凜杏に心から感謝いたします。ありがとう。